

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva y Saludo Pública



**EL CÁNCER TESTICULAR EN LOS HOSPITALES
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID: SUPERVIVENCIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Antonio Jesús Moreno Reyes

Bajo la dirección de los doctores

**Vicente Domínguez Rojas
Margarita Romero Martín**

Madrid, 2013

©Antonio Jesús Moreno Reyes, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E
HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EL CÁNCER TESTICULAR EN LOS HOSPITALES
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID.

SUPERVIVENCIA.

ANTONIO JESÚS MORENO REYES

MADRID 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E
HISTORIA DE LA CIENCIA



EL CÁNCER TESTICULAR EN LOS HOSPITALES
PÚBLICOS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID.

SUPERVIVENCIA.

AUTOR: ANTONIO JESÚS MORENO REYES

DIRECTORES:

PROF. DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

PROF. DRA. D^a MARGARITA ROMERO MARTÍN

A Lourdes, mi más hermoso recuerdo.

A David y Borja, mis dos ilusiones.

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más profundo agradecimiento al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas, primero por haberme ofrecido la posibilidad de hacer este trabajo, segundo por haber tenido la paciencia de habérmelo dirigido semana a semana y tercero por haberme ofrecido tan desinteresadamente su amistad y todos sus conocimientos para poder llevarlo a buen puerto.

Agradecer también al Dr. D. Andrés González Navarro su permanente disponibilidad a solventar cualquier duda que surgiera en la obtención y manejo de los datos, así como cualquier cuestión relacionada con el Registro de Tumores.

Quisiera agradecer también al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa “Gómez- Ulla” y especialmente a Carlos Gutiérrez Ortega por su colaboración y a José Ramón Méndez Montesino y a M^a Vicenta García Rosado por todos los consejos que me han dado a lo largo de estos dos años, con los cuales he terminado de perfilar algunos aspectos no poco importantes de este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Urología por su apoyo constante tanto en lo personal como en lo profesional, y muy especialmente a José Andrés Cabrera Cabrera y a Carlos Alpuente Román, al primero por ser el instigador de este trabajo y al segundo por su aliento, confianza y apoyo profesional.

Mi agradecimiento a la Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo, codirectora de este estudio por haber iniciado en el año 2006 la línea de investigación que ha dado como fruto varias tesis doctorales, entre la que se encuentra la que este doctorando ha realizado.

A Adelaida, por su cariñosa acogida en la “sala de banderas”.

A mi familia, especialmente a David, Borja, Fátima y Charo, por su comprensión a la hora de sacrificar, sin reproches, muchos momentos que les podría haber dedicado a ellos, en un año que fué largo y triste.

A Maite, por su apoyo permanente en la tramitación administrativa de este trabajo, tarea siempre complicada, que ella consigue hacer fácil.

ÍNDICE

índice de tablas.....	17
índice de gráficos.....	19
ABREVIATURAS.....	21
Introducción.....	23
Situación actual.....	25
Factoresde riesgo.....	27
FACTORES CONGÉNITOS.....	28
Predisposición genética.....	28
Etnia.....	28
Criptorquidia.....	29
FACTORES ADQUIRIDOS.....	31
Hormonales.....	31
Infertilidad.....	31
Traumatismos.....	32
Atrofia testicular.....	34
Agentes infecciosos.....	34
Agentes carcinógenos químicos.....	35
Microcalcificaciones testiculares.....	35
Recuerdo anatómico.....	36
Testículo.....	36
Vías espermáticas.....	37
Vasos y nervios del testículo y de las vías espermáticas.....	37
Túnicas o envolturas del testículo.....	38
Vasos y nervios del escroto.....	38
Histología del testículo y de las vías espermáticas.....	39
Armazón de tejido conjuntivo.....	39

Tubos seminíferos.....	40
Vías espermáticas intratesticulares.	40
Células intersticiales de Leydig	40
Epidídimo.....	41
Conducto deferente.	41
Histopatología del testículo.	41
Histogénesis y Clasificación de los tumores del testículo.....	41
Tipos histológicos.....	47
Neoplasia intratubular de células germinales.....	47
Seminoma.	48
Seminoma Espermatocítico.	49
Carcinoma embrionario.....	49
Tumor del saco vitelino (seno endodérmico).....	50
Teratoma.....	52
Coriocarcinoma.	52
Tumores mixtos de células germinales.....	53
Citogenética y biología molecular.	53
Historia natural de las neoplasias testiculares.....	55
Clínica.....	57
Exploración física.	58
Diagnóstico diferencial.	59
Diagnóstico.....	59
Estadificación clínica.	65
Tratamiento.....	72
CIRUGÍA.....	72
RADIOTERAPIA EXTERNA.....	73
QUIMIOTERAPIA.....	73
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TESTÍCULO SEGÚN HISTOLOGÍA Y ESTADIO.	75

SEMINOMA EN ESTADIO I.....	75
TCGNS EN ESTADIO I.....	75
CARCINOMA TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINATIVAS METASTÁSICO	76
SEMINOMA.....	76
TCGNS.....	76
OBJETIVOS	78
SUJETOS Y MÉTODOS.....	83
DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DEL CÁNCER	85
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE TESTICULO	86
VARIABLES UTILIZADAS	86
DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC.....	86
Datos de filiación	86
Datos del diagnóstico.....	87
Datos del tumor.....	89
Datos del tratamiento	92
Datos del fallecimiento y supervivencia	94
DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES.....	95
DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES PARA EL ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.....	98
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	99
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	99
ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	99
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	99
SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA.....	100
ANÁLISIS DE COX	100
RESULTADOS	104
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE TESTÍCULO EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO	106

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	106
EDAD.....	107
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	110
HISTOLOGÍA.....	110
EXTENSIÓN TUMORAL.....	114
CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.....	114
TRATAMIENTOS REALIZADOS.....	114
DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	117
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	118
POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES DEL ESTUDIO	119
EDAD.....	119
EDAD E HISTOLOGÍA.....	119
EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	120
EDAD Y TRATAMIENTOS.....	120
EDAD Y DEMORA.....	121
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	122
HISTOLOGÍA.....	123
HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	123
HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS.....	124
HISTOLOGÍA Y DEMORA.....	125
HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	126
EXTENSIÓN TUMORAL.....	128
EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS.....	128
EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA.....	129
EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	130
DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	131
DEMORA Y TRATAMIENTO.....	131
DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	132
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	133

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y TRATAMIENTOS.....	133
CAUSA DE MUERTE.....	135
CAUSA DE MUERTE POR QUINQUENIOS ESTUDIADOS.....	136
CAUSA DE MUERTE Y ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES.....	138
CAUSA DE MUERTE Y EDAD (< 34 años y ≥ 34 años)	138
CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA	139
CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN	141
CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS	143
CAUSA DE MUERTE Y DEMORA.....	144
CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	145
SUPERVIVENCIA.....	147
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA.....	147
SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO	149
SUPERVIVENCIA Y EDAD.....	150
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA	152
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	154
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO	156
SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	158
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	160
MODELO DE COX	163
DISCUSIÓN	166
DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.....	169
DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS	171
EDAD.....	173
HISTOLOGÍA	174
EXTENSIÓN TUMORAL.....	175
TRATAMIENTO	176
DEMORA EN EL TRATAMIENTO	178

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	180
EDAD.....	181
EDAD E HISTOLOGÍA.....	181
EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	183
EDAD Y TRATAMIENTOS.....	183
EDAD Y DEMORA.....	184
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	185
HISTOLOGÍA.....	185
HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	185
HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS.....	187
HISTOLOGÍA Y DEMORA.....	189
HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	190
EXTENSIÓN TUMORAL.....	191
EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS.....	191
EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA.....	193
EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	194
TRATAMIENTOS Y DEMORA.....	194
MORTALIDAD.....	195
MORTALIDAD Y EDAD.....	197
MORTALIDAD E HISTOLOGÍA.....	197
MORTALIDAD Y EXTENSION TUMORAL.....	199
MORTALIDAD Y TRATAMIENTO.....	200
MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	201
MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	201
SUPERVIVENCIA.....	202
SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO.....	205
SUPERVIVENCIA Y EDAD.....	206

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA	207
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL	208
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO	209
SUPERVIVENCIA Y DEMORA.....	210
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	212
DISCUSIÓN DEL COX.....	213
Conclusiones	216
Referencias bibliográficas	222

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Frecuencia de formas histológicas.....	110
Tabla 2: Histología tres dígitos CIEO-3.....	112
Tabla 3: Distribución de la secuencia de tratamientos.....	115
Tabla 4: Distribución en función del número de tratamientos aplicados	117
Tabla 5: Distribución de Tumores Primarios Múltiples.....	118
Tabla 6: Edad media y Tumores Primarios Múltiples.....	123
Tabla 7: Histología y Tumores primarios múltiples	127
Tabla 8: Extensión tumoral y tratamientos en el grupo histológico de los seminomas	129
Tabla 9: Extensión tumoral y tratamientos en el grupo histológico de los TCGNS	129
Tabla 10: Extensión tumoral y demora en el tratamiento	130
Tabla 11: Extensión tumoral y Tumores primarios múltiples	131
Tabla 12: Demora y Tumores primarios múltiples	133
Tabla 13: Tumores primarios múltiples y tratamientos	134
Tabla 14: Causa de muerte y edad	139
Tabla 15: Muerte e histología	140
Tabla 16: Causa de muerte y tratamientos	143

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de casos por quinquenios	107
Gráfico 2: Grupos de edad SEER	108
Gráfico 3: Distribución de frecuencias por grupos de edad.....	109
Gráfico 4: Distribución del cáncer testicular por grupos histológicos.....	114
Gráfico 5: Distribución del cáncer testicular por extensión tumoral	114
Gráfico 6: Distribución de los tratamientos más frecuentes	116
Gráfico 7: Demora en el inicio del tratamiento	118
Gráfico 8: Edad media e Histología.....	119
Gráfico 9: Edad media y extensión tumoral.....	120
Gráfico 10: Edad media y tratamientos	121
Gráfico 11: Edad media y demora.....	122
Gráfico 12: Histología y Extensión tumoral.....	124
Gráfico 13: Histología y Tratamientos	125
Gráfico 14: Histología y Demora en el tratamiento	126
Gráfico 15: Extensión tumoral y Tratamientos.....	128
Gráfico 16: Demora y Secuencia de tratamientos	132
Gráfico 17: Causa de muerte	136
Gráfico 18: Distribución de la mortalidad por quinquenios.....	137
Gráfico 19: Causa de muerte por quinquenio	138
Gráfico 20: Causa de muerte e histología	141
Gráfico 21: Causa de muerte y extensión.....	142
Gráfico 22; Causa de muerte y tratamientos.....	144
Gráfico 23: Curva de supervivencia específica global	148
Gráfico 24: Curva de supervivencia a lo largo del periodo de estudio.....	150
Gráfico 25: Curva de supervivencia y edad media.....	152
Gráfico 26: Curva de supervivencia e histología	154
Gráfico 27: Curva de supervivencia y extensión tumoral	156
Gráfico 28: Curva de supervivencia y tratamiento	158
Gráfico 30: Curva de supervivencia y tumores primarios múltiples	162

Gráfico 31: Curva de supervivencia específica global en el cáncer de testículo203

Gráfico 32: Curva de supervivencia específica global en el cáncer de esófago204

ABREVIATURAS

ACS: American Cancer Society

AFP: Alfafetoproteína

AI-AT: Alfa-1-antitripsina

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BEP: Fetoproteína Básica

β -hCG: Beta Gonadotropina Coriónica Humana

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

hCG: Goandotrofian coriónica humana

EUA : European Association of Urology (Asociación Europea de Urología)

FAP: Fosfatasa alcalina placentaria

FER : Ferritina GTP: Gamaglutamiltranspeptidasa

IARC: International Agency for Research on cancer

IGCCCG: International Germ Cell Cancer Consensus Group

KCR: Kentucky Cancer Registry

LDH: Láctico deshidrogenasa

LRP: Linfadenectomía retroperitoneal

NCDB: National Cancer Data Base

NCGIT: neoplasia intratubular de células germinales o neoplasia de la célula germinal intratubular

NICG-i: neoplasia intratubular de células germinales indiferenciada

NCI: National Cancer Institute

RIA: Radio inmunoanálisis

SAI: Sine Alter Indicatio (sin otra especificación)

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SIDC: Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SP-I: Beta-1-glucoproteína del embarazo

TCGT: Tumores de células germinales o germinativas del testículo

TCGNS: Tumores de células germinales no seminomatosos

TNM: Tumor; Nódulo; Metástasis

TPM: Tumores primarios múltiples

SITUACIÓN ACTUAL.

Los TCGT (Tumores de células germinales del testículo) son un tipo de tumor relativamente infrecuente que supone sólo el 1%-1,5 % de las neoplasias del varón, pero que constituye el tumor maligno más frecuente entre los 20 -34 años. Se estima que 1/400-500 varones desarrollará esta enfermedad antes de los 50 años. Su incidencia en EEUU y en los países occidentales se ha incrementado (entre un 3-6% anualmente) durante los últimos 40 años, hasta duplicarse, fundamentalmente, a expensas de los estadios más precoces (1).

El cáncer de testículo ocupa a nivel mundial el 18º lugar en cuanto a frecuencia y el último, junto al cáncer de tiroides y al linfoma de Hodking en cuanto a mortalidad se refiere. En el año 2008 se estima que en el mundo aparecieron 52549 nuevos casos de cáncer de testículo (una incidencia que oscila en torno al 1.5 casos por 100000 habitantes/ año), y que 9906 varones murieron de cáncer de testículo (en torno a 0,3 muertes por 100.000 habitantes/ año). La tasa de incidencia por 100000 habitantes año más baja estimada se da en todo el continente africano y China (entre el 0,6 y 1,3/ 100000). Le sigue en frecuencia España, Federación Rusa, Brasil, Turquía, Repúblicas Islámicas, Iraq e Irán (entre 1,3 y 3/100000) y las tasas más altas se dan en EEUU, Argentina, Perú, Chile, Francia, Alemania, Reino Unido, Finlandia, Noruega, Suecia, Australia y Dinamarca (entre 3 y 12/100000). Las tasa de mortalidad por 100000 habitantes más baja estimada se da en Australia, Canadá, y Europa (inferior al 0,2/100000) siguiéndole en frecuencia EEUU, Brasil, Suecia, Italia y Arabia Saudí (entre el 0,2 y el 0,5/100000), siendo la más elevada la de la Federación Rusa, Méjico, Perú, Argentina y Chile e Indonesia (entre 0,5 y el 1,8/100000) (2).

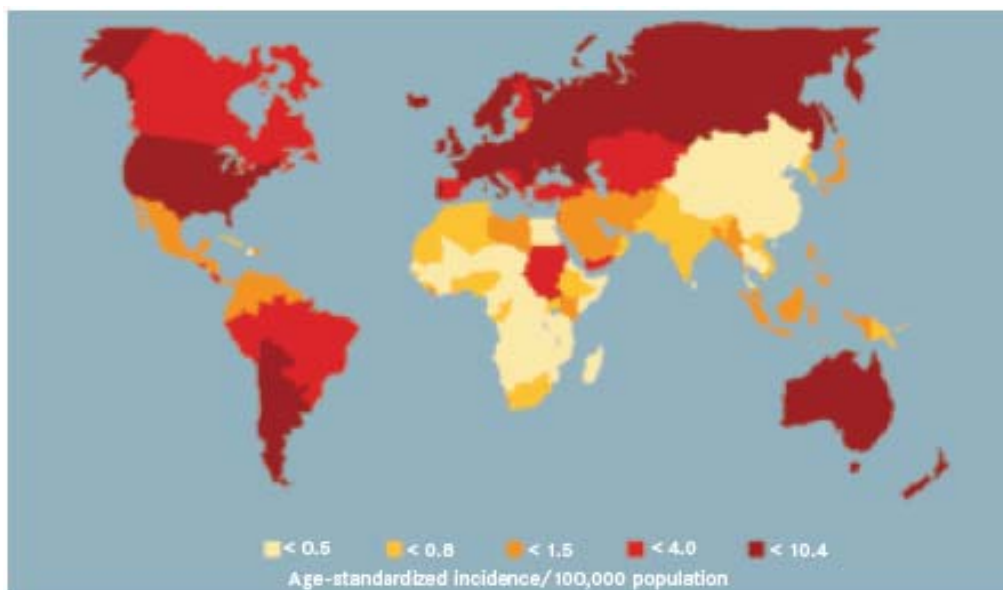


Figura 1. Incidencia global según el World Cancer report 2003 de la OMS

En 2012 se estima que en EEUU se producirán 8590 nuevos casos y 360 muertes por cáncer de testículo (una incidencia que oscila en torno a 5,5 casos por 100000 habitantes y una mortalidad en torno a 0,2 por 100000 habitantes por año (3). La tasa de incidencia por etnia es 6,5 /100000 en la etnia blanca, 4,4/100000 en los hispanos de EEUU, 3,8/100000 en los indios americanos y nativos de Alaska, 1,9/100000 en los asiáticos y entre los nativos de la islas del Pacífico y 1,3/100000 en la etnia negra.

En el año 2008 se estima que en Europa aparecieron 18606 nuevos casos de cáncer en varones (una incidencia que oscila en torno a 4.8 casos por 100000 habitantes/ año), y que 1681 personas murieron de cáncer de testículo (en torno a 0,4 muertes por 100.000 habitantes/ año). La incidencia por 100000 habitantes oscila entre el 1,19/100000 de Grecia al 12,3/100000 de Noruega, siendo la de los países de nuestro entorno las siguientes: Portugal 2,37/100000, Francia 7,1/100000, Reino Unido 6,6/100000, Alemania 8,5/100000, Italia 6,4/100000 e Irlanda 8,1/100000. La tasa de mortalidad anual por 100000 habitantes oscila entre el 0,15/100000 de España al 0,9/100000 de Bulgaria siendo la de los países de nuestro entorno las siguientes: Portugal 0,4/100000, Francia 0,2/100000, Reino Unido 0,2/100000, Alemania 0,3/100000, Italia 0,3/100000 e Irlanda 0,2/100000 (4).

En el año 2008 se estima que en España aparecieron 698 nuevos casos de cáncer en varones (una incidencia que oscila en torno a 2.8 casos por 100000 habitantes/año), y que 40 personas murieron de cáncer de testículo (0,2/100.000 habitantes/año) (5).

En cuanto a la Comunidad Autónoma de Madrid, no existen registros poblacionales que nos puedan aportar unas tasas reales de incidencia de cáncer de testículo, pudiéndose aportar sin embargo, el número de defunciones habidas en el quinquenio 2002-06 (que asciende a 11) y la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes durante el mismo quinquenio que es del 0,06, la más baja junto a la de Melilla y Baleares, siendo las más altas las de Extremadura y Murcia (0,37/100.000 y 0,38/100.000 respectivamente).

La edad media de presentación se sitúa en los 35 años para los seminomas (es el más frecuente en la población mayor) y los 25 años para los TCGNS (tumores de células germinales no seminomatosos), mientras que los tumores mixtos ocurren entre ambas edades. Las neoplasias testiculares por encima de los 50 años son excepcionales, y suelen corresponder a linfomas o seminomas espermatocíticos. En la infancia sólo se presenta el 2-3% de estos tumores, con una mayor incidencia entre los 2-3 años e histología predominante de tumor del seno endodérmico (1).

Entre 2003-2007, la edad media para el diagnóstico de cáncer de testículo fueron los 34 años. Aproximadamente un 5.8% fue diagnosticado por debajo de los 20; un 47.4% entre los 20 y 34; un 27.4% entre 35 y 44; un 13.7% entre 45 y 54; 3.7% entre 55 y 64; un 1.2% entre 65 y 74; 0.6% entre 75 y 84; y 0.2% en mayores de 85años (6).

FACTORES DE RIESGO.

La mayoría de los tumores del testículo (más del 95%) tienen su origen en la célula germinal (TCGT), clasificándose estos, como posteriormente veremos, en dos grandes grupos: Seminomas y tumores no seminomatosos. La etiología es desconocida, no obstante, actualmente se reconocen algunos factores predisponentes que pueden ser clasificados en dos grandes grupos: Factores Congénitos y Factores Adquiridos.

FACTORES CONGÉNITOS.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.

Los estudios epidemiológicos han referido una mayor incidencia de cáncer de testículo entre aquellos pacientes con historia familiar de tumores de testículo de células germinales (padres y hermanos), existiendo en estos casos un riesgo relativo de 3 a 10 veces más que en la población general (7). Así mismo, se ha demostrado una mayor incidencia entre gemelos monocigóticos.

En este sentido se han descrito varias anomalías cromosómicas que acontecen en estos tumores, fundamentalmente la poliploidización y ganancia de material cromosómico en 12p y en 17q (8). Otros cromosomas (7, 8, 14 y X) pueden verse afectados por la ganancia o pérdida de material genético, pero parece ser que la ganancia de 12p es la que más se relaciona con la capacidad invasora de estos tumores (9).

El Síndrome de Klinefelter, cromosomopatía en la que existe uno o más cromosomas X extra, se manifiesta como una insuficiencia testicular (hipogonadismo primario) y se asocia a un aumento del riesgo de padecer un tumor de células germinales (10).

La predisposición genética, viene apoyada así mismo por la prevalencia de tumores bilaterales que se sitúa en torno al 4% (11) y si bien es una incidencia baja, no es desdeñable. La mayoría de ellos (75%) son tumores metacrónicos y en el 80% de los casos son seminomas (12).

El riesgo relativo de padecer un cáncer en el testículo contralateral, en un paciente ya tratado de un tumor testicular, se estima, según distintos autores, entre unas 25 y 35 veces más elevado que en el resto de la población (13) (14).

ETNIA.

Los hombres de etnia blanca tienen un riesgo entre 4,5 y 5 veces mayor que los de etnia negra para padecer un cáncer testicular, y 3 veces mayor que los asiático-americanos y que los de etnia indio-americana. Para los hombres que viven en

EEUU y Europa, el riesgo de padecer esta enfermedad es mayor que para los que viven en África y Asia (3).

Curiosamente, dentro de una misma área geográfica, existen diferencias significativas entre los distintos grupos étnicos y así, en Israel, la incidencia dentro de la población judía es 8 veces mayor que en la no judía, y en Hawái la incidencia en la población filipina-japonesa es 10 veces menor que en la población china-blanca-nativa (15).

CRIPTORQUIDIA.

En el año 1851, Le Comete describe por vez primera la asociación entre criptorquidia y el desarrollo de una neoplasia testicular (16). Está demostrado que la criptorquidia constituye un riesgo potencial claramente definido de padecer un cáncer testicular. En los estudios epidemiológicos más recientes, se ha comunicado que el riesgo relativo medio de cáncer testicular en los pacientes con criptorquidia es de 5,8 (4,3-7,8) veces mayor que en la población general, cifra significativamente menor del riesgo achacado a la misma históricamente (17).

Entre el 5% y el 10% de los sujetos con antecedentes de criptorquidia desarrollan una neoplasia en el testículo contralateral normalmente descendido (18).

La secuencia etiopatogénica sería la siguiente: el teste no descendido, a los 3 años de edad presenta anomalías ultraestructurales de las espermatogonias y de las células de Sertoli, que conllevan a una degeneración celular, seguida de una fibrosis, destrucción de la membrana basal y depósito de mielina y lípidos. Estas alteraciones histológicas aconsejan la realización de la orquidopexia de manera temprana aún cuando no se ha podido demostrar que esta previene de manera completa la aparición posterior de una neoplasia, sin embargo, la práctica de la misma, permite al clínico la vigilancia de una gónada no palpable anteriormente (18).

En cuanto a la localización del teste criptorquídic, está plenamente aceptada la idea de que los testes en situación intraabdominal tienen más posibilidades de desarrollar un tumor que los de situación inguinal y en cuanto a la estirpe

histológica, dichos testículos tienen mayor tendencia a desarrollar un tumor de tipo seminomatoso (19).

FACTORES ADQUIRIDOS.

HORMONALES.

Al principio de la séptima semana de gestación se inicia el desarrollo testicular, que depende de muchos factores tales como la integridad cromosómica y la función endocrina normal. Una concentración anormalmente elevada de estrógenos durante las primeras fases del desarrollo embrionario se ha propuesto como causa de criptorquidia, disgenesia testicular y cáncer de testículo. Dicha exposición hormonal puede tener lugar como consecuencia de una administración exógena de estrógenos (anticonceptivos orales) o por producción fisiológica (20).

En algunos estudios epidemiológicos se han encontrado un índice de riesgo relativo del 2,8-5,3% para el desarrollo de una neoplasia testicular en la descendencia masculina de las mujeres tratadas con dietilbestrol durante el principio del primer trimestre de gestación (18).

INFERTILIDAD.

La disgenesia gonadal y la criptorquidia, son malformaciones congénitas de la maduración testicular que pueden desarrollar infertilidad y cáncer testicular. Hasta tal punto es importante considerar la relación existente entre infertilidad y cáncer testicular, que actualmente el clínico está obligado a descartar un tumor de testículo cuando es consultado por una pareja infértil. Se observan parámetros anormales en el seminograma en un gran número de casos de cáncer testicular, antes del inicio de cualquier tratamiento (20). Para algunos autores, esto ocurre entre el 15-25% de los casos (17) y en otros estudios se cita la cifra del 3% de los casos (21), si bien es muy difícil establecer una relación causa-efecto.

En un amplio estudio poblacional danés, se ha documentado extensamente esta circunstancia, concluyéndose que el riesgo de presentar un cáncer testicular en un varón que tiene un seminograma anormal, es de 1,6 veces mayor que en la población danesa en general. Los parámetros alterados son, una baja concentración de espermatozoides, una disminución de la motilidad y un aumento

anormal de la motilidad (22). Por su parte y de acuerdo con la base de datos SEER, una evaluación realizada en Estados Unidos entre 3800 varones que consultaron por infertilidad con alteraciones del espermiograma, mostró un aumento del riesgo de tumores testiculares de 20 veces en comparación con la población general (23).

La alteración de la espermatogénesis, la criptorquidia y los tumores de células germinales, representan una gama de alteraciones del desarrollo testicular que con frecuencia están relacionados.

Skakkebaek et al. proponen que este espectro de alteraciones se clasifique como “síndrome de disgenesia testicular”. Su hipótesis aboga por una causa común, genética o ambiental, de la criptorquidia, el hipospadia, la alteración de la espermatogénesis y el cáncer testicular (24). Como ya quedó comentado anteriormente, la exposición a los estrógenos durante la vida intrauterina, representa uno de los factores propuestos como causa de las citadas alteraciones genitales masculinas.

Además, el incremento de la incidencia del cáncer de células germinales en el mundo occidental es coincidente con una disminución de la calidad del semen del hombre, lo que pudiera estar relacionado con el abuso en la utilización de sustancias químicas tales como pesticidas y fertilizantes, los cuales pueden tener acción estrogénica, así como con los estrógenos utilizados en la cadena alimentaria (21).

TRAUMATISMOS.

Hasta en un 4% de los pacientes que padecen cáncer de testículo se encuentra como antecedente un traumatismo testicular de distinta intensidad (15). Sin embargo no existe ninguna evidencia, ni clínica ni experimental, que apoyen la relación causa-efecto entre ambas circunstancias.

La única relación que puede existir entre ambas patologías se refiere a dos situaciones distintas. Por un lado a la atrofia postraumática, de la cual hablaremos posteriormente, y por otro lado a la autoexploración o exploración por parte del urólogo que tiene lugar tras haberse sufrido un traumatismo escrotal y aparecer, en el transcurso de la misma, una masa testicular de manera intercurrente.

ATROFIA TESTICULAR.

En el año 1944, Gilbert recoge una serie de 5500 casos de cáncer de testículo, encontrando 80 casos asociados a una atrofia testicular inespecífica y 24 asociados a una atrofia testicular relacionada con antecedentes de orquitis urliana. Si bien la hipótesis de que la atrofia testicular actúe como factor predisponente al padecimiento de un cáncer de testículo está por demostrar, dicho autor sugiere como mecanismo etiopatogénico, el desequilibrio hormonal local junto a los cambios citogenéticos degenerativos (18). En la orquitis viral asociada a la parotiditis, el virus pudiera inducir la transformación maligna de manera indirecta, conduciendo a la atrofia testicular, la cual provoca una inhibición de la supresión de las gonadotropina hipofisarias (FSH fundamentalmente), seguida de aumento de los niveles plasmáticos de las mismas, lo que conduciría a un aumento de la proliferación celular (25).

AGENTES INFECCIOSOS.

Además de la pretendida relación existente entre el virus de la parotiditis (paramixoviridae) y el cáncer testicular, ya citada anteriormente, se ha investigado aquella que pudiera existir con las enfermedades de transmisión sexual (particularmente con la infección herpética) sin que se haya podido llegar a ninguna conclusión definitiva, si bien en el informe del grupo de estudio del cáncer testicular del Reino Unido se encuentra una asociación significativa (15).

Algunos trabajos hablan en favor de una relación entre la infección por el parvovirus humano B19 y el cáncer de testículo (26). Sin embargo, en otros dos trabajos distintos se demuestra lo contrario (27) (28).

Por su parte, en algunos estudios se han encontrado títulos elevados de anticuerpos antiviral de Epstein-Barr en un 70-80% de los pacientes que padecen tumores testiculares (17).

Cierta evidencia ha demostrado que los hombres infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en especial los que tienen el síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (SIDA), tienen un mayor riesgo a padecer seminomas (29).

En definitiva, hoy por hoy es difícil conocer cuál es el papel de las infecciones en la etiopatogenia de los tumores testiculares.

AGENTES CARCINÓGENOS QUÍMICOS.

Un gran número de agentes químicos están considerados como disruptores endocrinos, los cuales pueden jugar un papel importante en el desarrollo de los tumores. Entre los años 1981 y 1983, se detectaron 3 casos de tumores testiculares en personas que trabajaban en un taller de reparación de aviones, lo que llevó a la realización de un estudio más amplio encaminado a poner de manifiesto una asociación entre el desarrollo del cáncer de testículo y el hecho de trabajar en estos talleres, lo cual permitió formular la hipótesis de que una contaminación por dimetilformamida podía estar relacionada con la aparición de estos tumores (30).

Tema de controversia sigue siendo la relación existente entre los tumores testiculares y los pesticidas, cuyo interés tiene su origen en la observación de que una atrofia testicular con posterior desarrollo de seminomas ocurrió en perros militares que en la guerra de Vietnam que habían estado sometidos al efecto de dichas sustancias (17).

En ambos casos, podemos entroncar nuevamente con la teoría citada ya en párrafos anteriores, de la “disgenesia testicular” (Skakkebaek) como consecuencia de un mecanismo de acción endocrino.

MICROCALCIFICACIONES TESTICULARES.

La microlitiasis testicular es un hallazgo sonográfico incidental, que se asocia con cierta frecuencia a patología testicular benigna (torsión testicular, criptorquidia, varicocele, síndrome de Klineferte, infertilidad, pseudo-hermafroditismo), siendo más preocupante su asociación a tumores testiculares, estimada entre un 45%-74% de casos. Si bien no se ha podido demostrar claramente la asociación entre ambas entidades, puede ser considerada como un “marcador” de una lesión disgenética que pudiera predisponer al desarrollo de un cáncer de testículo (31).

Algunos autores (32) encuentran una fuerte asociación entre la presencia de microlitiasis en el testículo contralateral al del tumor y el desarrollo posterior de un cáncer testicular. Esta circunstancia obliga al clínico a realizar un seguimiento estrecho de estos casos.

RECUERDO ANATÓMICO.

TESTÍCULO.

El testículo es un órgano par, que tiene una doble función, la producción de espermatozoides y una función endocrina, actuando como glándula de secreción interna (33).

Se localizan anteriores e inferiores al pene y están alojados en el escroto. Esta localización hace que la temperatura sea dos o tres grados inferiores a la temperatura interior del abdomen, lo cual es esencial para una adecuada espermatogénesis (34). Tienen forma ovoidal, aplanados transversalmente y su eje mayor es oblicuo en sentido cráneo-caudal y antero-posterior (33). Miden de 4 a 5 cm de longitud, 3 cm de ancho y 2,5 cm de profundidad, alcanzando un volumen de 30 ml. (35).

Cada testículo presenta dos caras (medial y lateral), dos bordes (anterior y posterior) y dos polos (superior e inferior) (33).

A nivel de su borde posterior se relaciona íntimamente con el epidídimo (cuya cabeza se localiza craneal al polo superior), y con los vasos del cordón espermático. Su borde anterior es convexo y queda libre relacionándose en toda su extensión con la túnica vaginal (33).

A nivel de su polo superior, se localiza así mismo un pequeño cuerpo ovoidal, vestigio del conducto paramesonéfrico, denominado apéndice testicular o hidátide de Morgagni (33). Está cubierto por la cabeza del epidídimo, la cual está recubierta a su vez por la túnica vaginal. El polo inferior se fija al fondo del escroto por un corto haz fibromuscular (vestigio del gubernáculum testi) denominado ligamento escrotal (34).

VÍAS ESPERMÁTICAS.

Son las vías de excreción del espermatozoide y se extienden desde los túbulos seminíferos hasta la uretra. Estas vías están compuestas por varios segmentos que son: los túbulos seminíferos, la rete testis, los conductillos eferentes, el conducto del epidídimo, el conducto deferente, la vesícula seminal y el conducto eyaculador (33).

VASOS Y NERVIOS DEL TESTÍCULO Y DE LAS VÍAS ESPERMÁTICAS.

El testículo se encuentra irrigado por la arteria testicular, y el epidídimo por esta misma arteria y por la del conducto deferente y el conducto deferente por la arteria deferencial. La arteria testicular nace directamente de la aorta, a una altura variable entre los vasos renales y la arteria mesentérica inferior. Desciende posteriormente hacia el escroto por el cordón espermático, relacionándose íntimamente con las venas del plexo pampiniforme. La arteria del conducto deferente (arteria deferencial) es rama de la arteria ilíaca interna y se adosa al deferente en todo su trayecto (33).

Las venas del testículo y de la parte anterior del epidídimo constituyen un plexo venoso anterior o plexo pampiniforme a nivel del cordón espermático.

Por su parte, las venas procedentes de la parte posterior del epidídimo constituyen el plexo testicular posterior. Las venas del deferente se dirigen, por una parte a los troncos venosos del cordón y por otra, en la pelvis, a los plexos vesical, prostático y seminal (33).

Los linfáticos del testículo y epidídimo ascienden a lo largo de los vasos testiculares y terminan drenando en los ganglios linfáticos lumbares. Los linfáticos del testículo derecho terminan en los ganglios localizados a la altura del borde inferior de la vena renal derecha y los del izquierdo desembocan en los ganglios situados anteriormente a la vena renal izquierda.

Los linfáticos de los conductos deferentes son tributarios de los ganglios ilíacos externos e internos (33).

Los nervios del testículo y del epidídimo proceden del plexo celíaco, por medio del plexo testicular y del plexo hipogástrico inferior mediante el plexo deferencial. Este último también inerva a los deferentes (33).

TÚNICAS O ENVOLTURAS DEL TESTÍCULO.

Desde el exterior hacia el interior, las capas que protegen al teste son las siguientes:

- 1.- *Piel o escroto* que es el saco cutáneo que se localiza anterior al periné y caudal al pene.
- 2.- *Dartos*, que es una delgada membrana que tapiza por dentro al escroto en toda su extensión. Está compuesta por fibras musculares lisas y fibras conjuntivas y elásticas.
- 3.- *Capa celular subcutánea*, capa delgada que contiene los vasos y nervios superficiales de la región escrotal.
- 4.- *Músculo cremaster*, en el que se distinguen dos fascículos, uno lateral y otro medial, que descienden a lo largo del cordón espermático hasta el testículo;
- 5.- *Fascia espermática interna*, evaginación de la fascia transversalis que se inicia en el anillo inguinal profundo, que tiene forma de saco y que desciende envolviendo al cordón espermático a nivel del conducto inguinal y que posteriormente se ensancha en el escroto para envolver al epidídimo y testículo;
- 6.- *Túnica vaginal del testículo*, serosa que comprende dos láminas: una parietal y otra visceral, y entre ambas se crea un espacio virtual denominado *cavidad vaginal* en donde hay una pequeña cantidad de líquido cuya función es proteger al testículo (33).

VASOS Y NERVIOS DEL ESCROTO.

Las arterias superficiales del escroto proceden de las arterias pudendas externas y de la arteria perineal, ramificándose en la capa celular subcutánea y anastomosándose entre sí. Las arterias profundas proceden de la arteria cremastérica la cual desciende posterior a la fascia espermática interna hasta el polo inferior del testículo, en donde se anastomosa con la arteria testicular y la arteria del conducto deferente (33).

Las venas superficiales son tributarias de la vena safena mayor a través de las venas pudendas externas y de la vena pudenda interna a través de las venas perineales superficiales. Las venas profundas terminan en los plexos venosos del cordón espermatóico (33).

Los linfáticos terminan en los ganglios linfáticos inguinales de los grupos mediales (33).

El escroto se encuentra inervado por los nervios perineal superficial y perineal externo, ambas ramas del nervio pudendo, así como por la rama perineal del nervio fémoro-cutáneo posterior y por las ramas genitales de los nervios ilioinguinal y génitofemoral (33).

HISTOLOGÍA DEL TESTÍCULO Y DE LAS VÍAS ESPERMÁTICAS.

Dando un corte vertical a lo largo de su eje mayor, el testículo está constituido por la reunión, en el seno de un armazón de tejido conjuntivo, de dos estructuras, estructuras glandulares exocrinas (tubos seminíferos, vía espermatóica intratesticular y conductillos eferentes) y estructuras glandulares endocrinas (células intersticiales de Leydig).

ARMAZÓN DE TEJIDO CONJUNTIVO.

Constituido por un tejido conjuntivo denso que contiene, fibras elásticas, vasos sanguíneos y linfáticos y nervios. Comprende básicamente:

1.- *Túnica albugínea*, capa más externa, resistente e inextensible, de 1 mm de espesor y que se engruesa a nivel del borde posterior constituyendo el mediastino testicular, o cuerpo de Higmoro, lugar por donde entran los vasos y los numerosos

conductillos pertenecientes a la vía espermática intratesticular (mediastino testicular) (33).

2.- *Trabéculas conjuntivas*, parten desde la cara interna de la túnica albugínea a nivel de su borde anterior y se dirigen hacia el cuerpo de Higmoro en donde terminan insertándose. Estas trabéculas delimitan los lobulillos testiculares, en cuyo interior se halla un tejido conjuntivo laxo de sostén y los tubos seminíferos (36). Son de forma piramidal y se hallan en número de 250 a 300 (33).

3.- *Mediastino testicular o cuerpo de Higmoro*, adopta forma triangular en un corte frontal. La base del triángulo queda orientada hacia el epidídimo y su vértice se inserta como una cuña en el espesor del testículo. A este nivel, las trabéculas conjuntivas se reúnen en un espesamiento de la cápsula (33).

TUBOS SEMINÍFEROS.

Su pared está constituida por un epitelio estratificado que descansa sobre una lámina basal, y comprende dos clases de células:

- Células de sostén o células de Sertoli.
- Células de la serie germinal (espermatogonias, espermátocitos I, espermátocitos II, espermátides y espermatozoides) (36).

VÍAS ESPERMÁTICAS INTRATESTICULARES.

Ponen en comunicación a los túbulos seminíferos con el epidídimo. A la salida del lobulillo los túbulos seminíferos se continúan con los tubos rectos, cortos y rectilíneos, cuya pared está constituida por una sola capa de células de Sertoli que descansan sobre una lámina basal (36).

CÉLULAS INTERSTICIALES DE LEYDIG.

Son células poliédricas que se disponen en acúmulos en el interior del tejido conjuntivo de sostén, que rodea a los túbulos seminíferos. Se encuentran en estrecha relación con numerosos capilares en donde vierten su producto de secreción (testosterona) (36).

EPIDÍDIMO.

Ya hemos citado anteriormente que los conductos eferentes emergen en la superficie del testículo a nivel de la cabeza del epidídimo, la cual queda constituida por los denominados “conos eferentes” debido a su trayecto tortuoso y replegados sobre sí mismos. La pared de estos conductos está constituida por un epitelio cilíndrico simple en donde se distinguen dos tipos de células, las células ciliadas y células glandulares (secretoras). El conducto epididimario es la continuación de los conductillos eferentes, muy tortuoso y plegado sobre sí mismo, formando con el conjuntivo que lo rodea el cuerpo y la cola del epidídimo. Su luz, circular, está constituida por un epitelio cilíndrico simple rodeado por una delgada capa de células musculares lisas (36).

CONDUCTO DEFERENTE.

Mide unos 40 cm. y posee una luz pequeña en comparación con su pared que es gruesa. En la pared se distinguen tres capas: Una *mucosa* constituida por un epitelio cilíndrico simple que descansa sobre una lámina basal, una *muscular* gruesa dispuesta en tres capas (interna longitudinal, media circular y externa longitudinal) y una *adventicia* de tejido conjuntivo denso y que contiene vasos y nervios. El deferente termina en la encrucijada prostato-vesículo-deferencial (36).

HISTOPATOLOGÍA DEL TESTÍCULO.

HISTOGÉNESIS Y CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DEL TESTÍCULO.

Todas las estructuras citadas en el epígrafe anterior pueden desarrollar neoplasias, pero lo más frecuente es que los tumores del testículo provengan del epitelio germinal. Las neoplasias de origen germinal representan del 86 al 93% de todos los tumores testiculares (37). Para otros autores, representan incluso más, por encima del 95%, siendo el porcentaje del resto de las neoplasias testiculares (tumores del estroma) prácticamente despreciable (inferior al 4%) (38).

De una manera escueta, podemos hacer una primera aproximación a una clasificación de los tumores del testículo, distribuyéndolos en dos grupos:

1º.- Tumores de células germinales.....86-96%

2º.- Tumores del estroma y otros tumores..... 4%

A partir de este momento sólo nos referiremos a los *tumores de células germinales del testículo* (TCGT). Las hipótesis histogénicas se pueden dividir en dos grandes categorías: Las dualistas, las cuales consideran un doble origen celular; por un lado, a partir de las células germinales dando lugar a los seminomas y por otro a partir de las blastómeras desplazadas, dando lugar a los tumores no seminomatosos. El otro grupo de hipótesis considera que el desarrollo de estos tumores se realiza a partir de un origen común, la célula germinal, la cual tiene una doble vía de diferenciación, por un lado hacia el seminoma y por otro hacia el grupo de tumores no seminomatosos, esta última, previo paso intermedio por el carcinoma embrionario (39). Dadas ambas teorías, y dado que las clasificaciones de los tumores se basan en su histogénesis, desde hace tiempo se han ido proponiendo numerosas clasificaciones de los *tumores de células germinales del testículo*, sin que casi nunca se haya logrado unanimidad.

Desde 1940 se han efectuado al menos 6 intentos de clasificarlos. Entre los años 40 y 70 en EEUU se fue perfeccionando una, básicamente descriptiva, a partir de los estudios de Friedman y Moore.

Estos autores proponían la *teoría de la histogénesis común* del tumor germinal, en la que se defendía que todos los tumores germinales se desarrollaban a partir de la célula germinal previo paso por la denominada *neoplasia intratubular de células germinales (NICG)*, desde la cual se desarrollaba el seminoma, después tipos combinados seminoma- no seminoma (como el teratoma maligno) y como último escalón se desarrollaría el tumor no seminomatoso, no explicándose por esta hipótesis sin embargo el desarrollo del seminoma espermatocítico (40).

Dixon y Moore, en el año 1952 proponen su hipótesis, que fue la más aceptada hasta finales de la década de los 80, en la cual establecían dos vía de desarrollo de estos tumores; por un lado, a partir de la célula germinal se desarrollaba el

seminoma, incapaz de una futura diferenciación, y por otro lado se desarrollaba el carcinoma embrionario, el cual a su vez podía diferenciarse en teratoma, coriocarcinoma y en tumor del saco vitelino (41). A partir de esta hipótesis, Mostofi y Price en el año 1973 proponen una clasificación que los agrupa en *seminomas* (clásico, anaplásico y espermatocítico), *no seminomas* (Carcinoma embrionario, coriocarcinoma, teratocarcinoma y teratomas) y *tumores mixtos* (42).

En 1977, la OMS culmina un trabajo de 4 años en el que realiza una unificación mundial de las distintas clasificaciones y cuyo resultado fue una modificación de la de Mostofi, pero en Europa, se prefería la propuesta por el Panel de Tumores Testiculares Británico, que consideraba solamente dos categorías, los Seminomas y los Teratomas con distintas variedades.

La teoría de Dixon y Moore, sin embargo, no explicaba bien algunos hallazgos en los que se podía observar la diferenciación hacia otros tipos de tumores de células germinales a partir del seminoma, lo que seguía dando pie a la controversia.

Skakkebaek, en el año 1972, describe por vez primera la presencia de una lesión precursora no invasiva con capacidad para progresar hacia un tumor de células germinales, a la que se la ha denominado *neoplasia de la célula germinal intratubular* (NCGIT) (43). Actualmente, ha quedado establecido, que salvo en los raros casos del seminoma espermatocítico y el cáncer testicular pediátrico (tumor del saco vitelino y teratoma maduro), la NCGIT es la lesión precursora de todos los tumores de células germinales (13).

En el seno de estas disquisiciones, Srigley en el año 1988, propone el *modelo tetraédrico* de la histogénesis de los tumores de células germinales del testículo, modelo que es el que actualmente se acepta. A partir de la célula germinal se originaría el seminoma, el cual tendría capacidad para diferenciarse, la mayoría de las veces, en carcinoma embrionario, y menos frecuentemente en tumor del saco vitelino, teratoma o coriocarcinoma; A su vez, el carcinoma embrionario podría diferenciarse en tumor del saco vitelino, teratoma o coriocarcinoma. Las líneas de maduración hacia los distintos tipos histológicos citados, van a depender de la expresión de distintos marcadores proteicos de diferenciación (citoqueratinas, AFP y hCG) (44).

Para conjuntar las dos teorías anteriores (Srigley y Skakkebaek), Ulbright propone el esquema definitivo de la etiopatogenia de estos tumores, en el cual la NCGIT sería el paso intermedio entre la célula germinal y el seminoma, salvo en los casos citados ya anteriormente (45).

En base a esta visión se establece una nueva clasificación en el año 1999, la de la Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC (AFIP).

<p>Lesiones precursoras: Neoplasia intratubular de células germinales.</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Inclasificable .- Tipo específica
<p>Tumores de un tipo histológico (formas puras):</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Seminoma .- Seminoma espermatocítico .- Carcinoma embrionario .- Tumor del saco vitelino .- Tumores trofoblásticos: <p>Coriocarcinoma</p> <p>Tumor del lecho placentario</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Teratoma: <p>Teratoma maduro</p> <p>Teratoma inmaduro</p> <p>Teratoma con áreas malignas</p> <p>Variantes monodérmicas</p>
<p>Tumores de más de un tipo histológico (formas mixtas):</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Tumor mixto de células germinales .- Poliembrioma .- Embrioma difuso
<p>Regresión de los tumores de células germinales (tumores “cicatriz”)</p>

En el año 2004 la OMS establece la clasificación definitiva:

Neoplasia intratubular de células germinales, Inclasificable y otros tipos.
<p>Tumores de un tipo histológico (formas puras):</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Seminoma .- Seminoma espermatocítico .- Carcinoma embrionario .- Tumor del saco vitelino .- Tumores trofoblásticos: <p>Coriocarcinoma</p> <p>Tumor del lecho placentario</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Teratoma: <p>Quiste dermoide</p> <p>Teratoma con áreas malignas</p> <p>Variantes monodérmicas</p>
<p>Tumores de más de un tipo histológico (formas mixtas):</p> <ul style="list-style-type: none"> .- Carcinoma embrionario y teratoma .- Teratoma y seminoma .- Coriocarcinoma y teratoma/carcinoma embrionario .- Otros

La EUA (European Association of Urology) en su guía del año 2011 aconseja seguir la siguiente clasificación para los tumores de células germinativas (46):

- 1.- Neoplasia intratubular de células germinales
- 2.- Seminoma
- 3.- Seminoma espermatocítico

4.- Carcinoma embrionario

5.- Tumor del saco vitelino

6.- Teratoma (maduro, inmaduro, con componente maligno)

7.- Coriocarcinoma

8.- Tumor con más de un tipo histológico (especificando componentes y % de estos)

Nosotros, para el desarrollo de esta tesis, hemos optado por una modificación de la clasificación de Mostofi del año 1973, ya que nos parece una visión muy aproximada pero resumida de la histología de estos tumores, lo que nos permite llegar a conclusiones de una manera más precisa.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DEL TESTÍCULO	
Mostofi 1973 (modificada)	
1º.- Seminomas	
2º.- No seminomas	
	.- Carcinoma embrionario
	.- Coriocarcinoma
	.- Teratocarcinoma
	.- Teratoma
	.- Tumores mixtos

No entraremos en los *tumores del estroma testicular y otros tumores* ya que son extremadamente raros.

TIPOS HISTOLÓGICOS.

NEOPLASIA INTRATUBULAR DE CÉLULAS GERMINALES.

Esta lesión fue puesta de manifiesto por vez primera en el año 1972 por Skakkebaek. Varias han sido las denominaciones que se le han ido dando a lo largo

de estos años y así, partiendo de la expresión “células germinales atípicas intratubulares”, se pasa por la expresión de “carcinoma in situ” (desafortunada denominación ya que las células que constituyen la lesión no son epiteliales si no germinales) hasta que en el año 1980 se le otorga el nombre definitivo de “Neoplasia intratubular de células germinales indiferenciada” (NICG-i) (39). Actualmente se considera que la NICG-i es la lesión precursora de la mayoría de los tumores de células germinales del testículo salvo en los raros casos de seminoma espermatocítico por un lado y de teratoma maduro y tumor del saco vitelino en pacientes prepuberales por otro (19) (47).

La lesión se encuentra localizada en el túbulo, a veces ocupando toda su luz, perdiéndose el epitelio germinal y con desplazamiento de las células de Sertoli, condicionando un importante proceso de fibrosis de la pared del mismo. Son células de gran tamaño, con nucléolos prominentes y en ocasiones múltiples y con citoplasmas amplios y ricos en glucógeno. La progresión de esta lesión, identificada por biopsia, hacia un tumor testicular de células germinales invasor, se estima que está en torno al 50% de los pacientes a los 5 años y alrededor del 90% a los 7 años (48), pero también está descrito el hecho de que nunca se llegue a desarrollar un tumor, por lo que es difícil decidir y tomar una actitud clínica y terapéutica ante una lesión de estas características (19).

SEMINOMA.

Es el tumor de células germinales más frecuente, representando entre el 27 y el 56% de todas las neoplasias de células germinales, dándose con mayor frecuencia con una edad promedio al diagnóstico de 40 años (38).

Macroscópicamente se caracteriza por una tumoración bien delimitada, blanda, de color blanco o gris rosado, difuso o multinodular, sin formar capsula y en la que casi nunca se ven áreas de necrosis o hemorragia (38) (39).

Microscópicamente se distinguen varios patrones: El seminoma clásico o típico es el patrón más frecuente y está constituido por una proliferación de células monomorfas, con citoplasma claro y amplio rico en glucógeno y con un núcleo grande y esférico con uno o dos nucléolos distribuidas difusamente en masas

irregulares o en nidos o cordones separados unos de otros por cantidades variables de estroma conjuntivo (49). Actualmente, ya no se separa del seminoma típico el seminoma anaplásico, el cual se definía como un tumor con una media de 3 o más figuras mitóticas por 10 campos de alta potencia y atipias celulares (38). No se han encontrado estudios que demuestren que estos tumores tengan peor pronóstico que el resto de seminomas (50).

SEMINOMA ESPERMATOCÍTICO.

Esta neoplasia descrita por Masson, representa el 4,4% de los seminomas y el 2,6% de todos los tumores germinales testiculares (51), dándose con mayor frecuencia con una edad promedio al diagnóstico de 54 años. Se encuentra confinado al testículo y rara vez da metástasis (52).

Nunca se presenta asociado a otra neoplasia germinal ni se desarrolla en testes criptorquídicos (19).

Macroscópicamente son de color blanco grisáceo, están bien delimitados y confinados al testículo y pueden ser multinodulares.

Microscópicamente se caracteriza por estar formada por tres tipos celulares, los cuales se distinguen por su tamaño, y así tenemos a las células pequeñas, con escaso citoplasma y núcleo denso, las células intermedias, con más citoplasma y núcleo granular, y las células gigantesmononucleadas con núcleo filamentosos. El estroma es edematoso y puede aparecer con líquido eosinofílico. No existe NICG, pero es frecuente encontrar el seminoma espermatocítico intratubular (38).

CARCINOMA EMBRIONARIO.

Representa entre el 2,3 y el 3,1 de los tumores testiculares germinales en su forma pura y forma parte del 80% de los tumores mixtos de células germinales (53).

Se diagnostica en varones jóvenes con una media de edad al diagnóstico de 30 años, siendo extremadamente raros antes de la pubertad. El 80% aparecen entre los 15 y 35 años (54) (55).

Macroscópicamente son tumores más pequeños que los seminomas, de aspecto amarillento y que presentan grandes áreas de hemorragia y necrosis (56).

Microscópicamente se caracteriza por una proliferación de células con gran atipia, pleomórficas, con núcleo grande, nucleolo prominente y citoplasma abundante de contorno mal definido y difuminado lo que le hace tener un aspecto sincitial, pudiendo formar estructuras laminares o acinares, glandulares, papilares y tubulares (45).

TUMOR DEL SACO VITELINO (SENO ENDODÉRMICO).

De nomenclatura muy variada, puede encontrarse referido como carcinoma embrionario infantil, tumor del seno endodérmico, orquioblastoma, adenocarcinoma testicular de células claras, o como su término en inglés “yolk-sac-tumor” (39).

Representa el 1,5% de todos los tumores testiculares de células germinales. Es el tumor de células germinales más frecuente en el niño, representando el 60% en los pacientes prepuberales. El 80% de los tumores vitelinos puros aparecen antes de los 2 primeros años de vida (38). En los adultos se encuentra como componente en aproximadamente el 44,4% de los tumores mixtos de células germinales (57).

Macroscópicamente son de color canela-blanquecinos, lobulados, homogéneos con espacios quísticos que contienen material gelatinoso y cantidades variables de hemorragia y necrosis (53).

Microscópicamente presenta diversos patrones entre los cuales se pueden destacar el *patrón microquístico o reticular*, que es el más frecuente (98% de los casos) y se caracteriza por una marcada vacuolización del citoplasma con gran contenido lipídico, a veces difícil de distinguir del carcinoma embrionario o teratoma (58), el *patrón sólido*, mucho más infrecuente y difícil de distinguir del carcinoma embrionario y del seminoma, aunque siempre se encuentran zonas quísticas que ayudan a la diferenciación, el *patrón vitelino-polivesicular*, el *parietal*, el *glandular* y el *hepático* (39). Curiosamente, el patrón más distintivo es el más infrecuente y nos referimos al patrón del *seno endodérmico*, formado por los

denominados cuerpos glomeruloides o cuerpos de Schiller-Duval, que solo se encuentran en el 9% de estos tumores (59).

TERATOMA.

El Teratoma puro supone el del 2,7 al 7% de los tumores testiculares de células germinales y se identifica componente teratomatoso hasta en un 47% de los tumores mixtos de células germinales en el adulto (53) (60). En la infancia, en su forma pura, representa el 30% de los tumores testiculares, mientras que el adulto, en su forma pura solo representa el 5% de los tumores germinales (58). Se considera teratoma a aquella neoplasia que se origina de células pluripotenciales, compuestas por una amplia gama de tejidos extraños al órgano o zona anatómica en la que se desarrolla, reconociéndose tejidos y estructuras de las tres capas embrionarias (61).

Macroscópicamente se encuentran áreas quísticas (formaciones glandulares ectásicas) y áreas sólidas, estas últimas corresponden a los acúmulos de otros tejidos mesenquimales generalmente como cartílago, tejido conectivo, músculo y otros. En el adulto dichas áreas sólidas pueden corresponder sin embargo a otras variantes de tumor germinal (seminoma, carcinoma embrionario u otros) (39).

Microscópicamente vamos a encontrar tejidos que representan las diferentes capas embrionarias (endodermo, ectodermo y mesodermo). Van a reproducir los más variados tejidos desde la piel al tejido nervioso, cartílago, hueso, glándulas mucosas y epitelios variados, formando a veces estructuras complejas como tráquea, intestino y tiroides (teratomas organoides) (62).

Microscópicamente se clasifica en tres tipos siguiendo la clasificación de la OMS: *Teratoma maduro, teratoma inmaduro y teratoma con transformación maligna.*

CORIOCARCINOMA.

En su forma pura es el tumor de células germinales más raro, representando entre el 0,1 y el 0,3% (60). Forma parte del 4% de los tumores mixtos de células germinales (63). La incidencia mayor se sitúa entre la segunda y tercera década (39). El coriocarcinoma puro es la forma más agresiva de los tumores de células

germinales por su gran tendencia a dar metástasis, sobre todo a pulmón y cerebro (53).

Macroscópicamente es una masa hemorrágica y necrótica, blanda y con tendencia a ser invasora localmente (39).

Microscópicamente, está compuesto por citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto íntimamente asociados (38).

TUMORES MIXTOS DE CÉLULAS GERMINALES.

Suponen entre el 30 y el 50% de los tumores de células germinales (64). En la mayoría de las publicaciones se cita como el segundo tumor en frecuencia después del seminoma (49). En esta categoría se incluyen todos aquellos tumores compuestos por dos o más tipos histológicos, siendo la combinación más frecuente la de carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino y teratoma (53). Los componentes individuales de este tumor son idénticos a sus formas puras y a excepción del seminoma espermatocítico, que suele aparecer de forma pura, todos los tipos tumorales de células germinales pueden aparecer combinados entre ellos (49). Las características macroscópicas y microscópicas dependen de la composición del tumor y ya fueron descritas. Hay que reseñar, por último, que en el informe anatomopatológico, deben determinarse todos los componentes de esta neoplasia y tabularlos, dado que está demostrado el valor pronóstico de las distintas combinaciones entre las distintas formas histológicas (65).

CITOGÉNÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

Los TCGT constituyen un sistema único para el estudio del mecanismo de transformación de una célula germinal totipotencial y su capacidad para obtener una línea de diferenciación embrionaria. La pluripotencialidad de los TCGT se manifiesta como una diferenciación histológica hacia distintos fenotipos celulares como: germinal indiferenciado (seminoma), cigótico primitivo (carcinoma embrionario), embrionario somático diferenciado (teratomas), y embrionarias diferenciadas (coriocarcinoma y tumor del saco vitelino). La comprensión de esta

única histopatología de los TCGT se ha ampliado con recientes estudios sobre perfiles de expresión génica (66) (67) (68) (69).

El análisis genético de los TCGT ha demostrado que, prácticamente el 100% de los tumores, muestra un incremento del número de copias del cromosoma 12p. Este marcador cromosómico se puede manifestar bien en forma de una o más copias del isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 (i(12p)), o bien como repeticiones en tándem de 12p, in situ o transpuestas en otras partes del genoma (bandeo aberrante), que se han observado de forma muy temprana en el desarrollo del tumor de células germinales, sugiriendo que si no el más temprano, es uno de los primeros cambios genéticos asociados al origen de estos tumores. Aunque los genes en 12p responsables de la patogenia aún no se han definido claramente (70) (71) (72), estudios recientes de perfiles de expresión genética orientados a la identificación de genes asignados a 12p y sobreexpresados en los TCGT respecto a las células de testículo normal, han revelado varios candidatos con funciones en el crecimiento celular (el oncogén CCND2, el transportador de glucosa GLUT3, y la glicolítica GAPDH enzimas y TPI1), y/o en auto-renovación y pluripotencialidad (NANOG, DPPA3 y GDF3) (69) (70).

Un clúster de genes coordinados reguladores en 12p fue identificado como una región de 200 kpb que comprende NANOG, DPPA3, GDF3, y otros transcritores, que también están regulados como clusters (69). Por lo tanto, una ganancia de 12p es multifuncional y está vinculada a la transformación, auto-renovación y al mantenimiento de la pluripotencia.

Se ha apreciado la sobrerrepresentación de los cromosomas 7, 8, 12 y X y representación disminuida de los cromosomas 11, 13, 18 e Y, lo que sugiere que los primeros (sobre todo el 12), pueden contener oncogenes y los segundos genes supresores (73).

Los genes más sobreexpresados en las neoplasias de células germinales, en comparación con los genes de las células germinales sanas y células embrionarias de testículos normales, son POU5F1, NANOG, XBP1, XIST, Lin28, TFAP2C, PDPN, PRDM1, SOX17, TCL1A, y KIT. También están sobreexpresados genes con potencial oncogénico tales como MYCN y PIM2. Algunos genes asociados, propios de células

madre, se expresan en seminoma y carcinoma embrionario, como POU5F1, NANOG y DPPA3, mientras que otros, como SOX2, TDGF1, FGF4, DNMT3B, sólo se encuentran en carcinomas embrionarios (72).

Se tienen datos acerca del origen genético común de los tumores germinales testiculares (TCGT) bilaterales y familiares. Se ha demostrado que polimorfismos de un solo nucleótido en o cerca de BAK1, DMRT1, TERT-CLPM1L y KITLG predisponen a tumores germinales testiculares bilaterales y familiares (74).

El descenso testicular está regulado por diversas hormonas entre las que podríamos destacar la testosterona y el péptido 3 insulín-like de células de Leydig (INSL3), el cual actúa a través de su receptor, el RXFP2 (Receptor peptídico de la familia de la relaxina 2). Se han descrito casos de criptorquidia en sujetos con mutaciones sobre el RXFP2 o el INSL3, si bien, en la gran mayoría de casos, la criptorquidia tiene una etiología multifactorial en la que influyen tanto factores genéticos como no genéticos (75).

En lo referente a la inmunohistoquímica, en los seminomas, la mayoría de marcadores tisulares están ausentes, excepto la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), que presenta un patrón predominante de membrana (71).

Por último, el Síndrome de Klinefelter, cromosomopatía en la que existe uno o más cromosomas X extra, se manifiesta como una insuficiencia testicular (hipogonadismo primario) y se asocia a un aumento del riesgo de padecer un tumor de células germinales (10).

HISTORIA NATURAL DE LAS NEOPLASIAS TESTICULARES.

Reseñaremos los siguientes puntos acerca de la historia natural de estos tumores (17) (18).

1º.- Todos los tumores de células germinales en el adulto deben ser considerados como malignos.

2º.- La neoplasia intratubular de células germinales (NICG), se extiende más allá de la membrana basal y crece en el interior del parénquima hasta llegar a la túnica

albugínea, la cual se considera una barrera natural al crecimiento expansivo del tumor. En este sentido, el compromiso local del epidídimo y del cordón espermático es difícil, produciéndose en consecuencia primero la diseminación hemática o linfática.

3º.- Las metástasis linfáticas son una vía de diseminación común a todos los tipos de tumores de células germinales del testículo.

a.- En el teste derecho, la diseminación se realiza a los ganglios linfáticos retroperitoneales de la región interaortocava a nivel del segundo cuerpo vertebral.

b.- En el teste izquierdo, hacia los ganglios retroperitoneales de la región paraaórtica izquierda (entre la vena renal izquierda y el nacimiento de la vena mesentérica inferior).

c.- El escalón siguiente, en sentido cefálico, es la cisterna magna, el conducto torácico y los ganglios supraclaviculares (generalmente izquierdos) y en sentido retrógrado (de haberla) son los ganglios linfáticos ilíacos comunes y externos y los inguinales.

d.- Cuando hay extensión local al epidídimo o al cordón espermático (lo que ocurre en un 10 -15% de los casos), la diseminación linfática se hace a través de la cadena ilíaca externa y desde aquí a los ganglios pélvicos.

e.- La diseminación hacia los linfáticos inguinales, ocurre cuando existe invasión del escroto o por diseminación retrógrada a partir de grandes metástasis retroperitoneales.

4.- Las metástasis extraganglionares se producen por dos mecanismos:

1.- Por invasión vascular directa (vía hemática) la cual se produce en la mayoría de los casos después de las metástasis linfáticas.

2.- Por embolismo de las células tumorales desde las metástasis linfáticas.

5.- La tasa de crecimiento en los tumores de células germinales, con excepción del seminoma, suele ser elevada. El tiempo de duplicación tumoral oscila entre 10 y 30 días.

6.- El parámetro más representativo para juzgar la curación del tumor, es la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, si bien es recomendable hacer un seguimiento durante largo tiempo ya que se han descrito recidivas a los 10 años del tratamiento curativo.

CLÍNICA.

1º.-Aumento del volumen testicular: Es sin duda el síntoma más frecuente y aparece entre el 70% y el 90% de los casos (19). Se pone de manifiesto por la aparición de un nódulo o masa, generalmente indoloro y de superficie irregular, duro, que aumenta de tamaño de manera progresiva y que el paciente descubre accidentalmente durante el aseo, actividad sexual o tras un traumatismo escrotal de intensidad variable (18) (76).

2º.-Dolor: Puede manifestarse como una sensación de pesadez, o dolor sordo (77). En un 10% de los pacientes el dolor puede ser agudo como consecuencia de una hemorragia intratumoral (18).

3º.- Otros síntomas: La ginecomastia, en ocasiones dolorosa, puede considerarse como una manifestación endocrina sistémica de estas neoplasias y puede aparecer hasta en un 7% de los casos (78). Se explica por la producción de gonadotrofina coriónica humana (HCG) y es más frecuente en el coriocarcinoma siendo más rara en el ca. embrionario, teratocarcinoma y seminoma (19).

El hidrocele aparece entre un 10% y un 15% de los casos y a veces puede enmascarar la presencia de un tumor testicular, dificultando o retrasando el diagnóstico (79).

4º.- Infertilidad: Se trata este de un apartado importante para el clínico dado que se piensa que hasta un 40-60% de los pacientes con cáncer testicular son subfértiles en el momento del diagnóstico. Es por ello por lo que ante un varón que consulta por infertilidad, el Urólogo está obligado a descartar, entre otras patologías, el tumor de testículo. La causa de infertilidad en estos pacientes tiene un origen múltiple (enfermedad sistémica subyacente, afectación testicular

contralateral, fenómenos autoinmunes u hormonales, e incluso por afectación psicológica) (19).

5º.- Síntomas derivados de la presencia de metástasis: Alrededor de un 10% de los casos se manifiestan por síntomas diversos debidos a la presencia de metástasis en distintos órganos. Entre estos cabe destacar (17):

- .- Síntomas respiratorios como tos, hemoptisis y disnea.
- .- Síntomas digestivos como anorexia, náuseas, vómitos, distensión abdominal y hemorragias digestivas.
- .- Presencia de adenopatías, generalmente a nivel supraclavicular, en donde puede palparse sin dificultad o bien a nivel retroperitoneal ocasionando compresión extrínseca de los vasos ilíacos o de la cava provocando edemas de ambos miembros inferiores.
- .- Dolor óseo de origen metastásico.
- .- Dolor lumbar inespecífico ocasionado por infiltración linfática retroperitoneal (con compresión del psoas o de raíces nerviosas).
- .- Manifestaciones del sistema nervioso central y periférico (por compromiso cerebral, medular o de raíces periféricas).
- .- Trombosis de la cava o de los vasos ilíacos que provocan edemas de los mmii.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

Debe seguirse la sistemática indicada por todos los tratados de propedéutica y así deberán examinarse ambos escrotos, ambas regiones inguinales, el abdomen, las mamas y el cuello (19) (17):

1º.- Escroto: Tras realizar una inspección adecuada se pasará a la palpación bimanual de ambos testes, comenzando siempre por el sano. En el caso de un tumor testicular, palparemos en cualquier región del mismo, un nódulo de tamaño variable, duro y generalmente indoloro, de superficie irregular y no adherido a planos superficiales. Ocasionalmente, la presencia de un hidrocele reactivo puede

dificultar la palpación. Por último se palparán ambos cordones espermáticos y la exploración finalizará con la transiluminación de la bolsa escrotal, que nos permitirá descubrir la presencia de un hidrocele reactivo.

Toda lesión de consistencia firme y dura dependiente del testículo, debe ser considerada un tumor mientras no se demuestre lo contrario (18).

2º.- Regiones inguinales: Se deben explorar en busca de adenopatías.

3º.- Abdomen: Así mismo, la exploración del abdomen debe ir encaminada a la búsqueda de síntomas que pongan en evidencia la presencia de adenopatías retroperitoneales.

4º.- Cuello: También a este nivel iremos buscando adenopatías (cervicales o supraclaviculares).

5º.- Mamas: Deben explorarse en busca de ginecomastia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Debe realizarse con procesos inflamatorios como la orquitis u orquiepididimitis, con la torsión testicular, hidrocele, varicocele y espermatocele.

DIAGNÓSTICO.

Se emplearán los siguientes métodos:

1º.- HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN: Ya han sido ampliamente comentados en los apartados anteriores.

2º.- DIAGNÓSTICO POR IMÁGEN:

2º-1.-Ecografía escrotal: Tiene una especificidad del 95%. Confirma la presencia de una lesión intratesticular, y diferencia muy bien entre dichas lesiones y las de localización paratesticular (80), sin embargo puede ser difícil diferenciar tumores (malignos o benignos) de lesiones inflamatorias (81). En cuanto a la semiología ecográfica, los tumores seminomatosos aparecen como lesiones sólidas, hipoeóicas, homogéneas, sin calcificaciones ni áreas quísticas (18) mientras que

los tumores no seminomatosos se visualizan como masas hipoecogénicas, heterogéneas, mal delimitadas, con zonas quísticas y áreas de necrosis (82). El teratocarcinoma puede contener queratina, huesos, cartílagos y músculo por lo que aparece ecográficamente como una masa heterogénea con áreas quísticas y focos hiperecogénicos con o sin sombra posterior (83).

2º-2.- Radiografía de tórax: Resulta útil a la hora de valorar las metástasis pulmonares y las lesiones mediastínicas, si bien actualmente se encuentra superada en cuanto a sensibilidad por el TAC torácico ya que este detecta lesiones desde 3 mm de tamaño mientras que la radiografía solo detecta lesiones mayores de 10 mm. (19).

2º-3.- TAC abdominopélvico: La principal indicación del TAC es la estadificación y posterior seguimiento de estos pacientes (valoración de la respuesta al tratamiento). Cuando se utiliza en combinación con la determinación en sangre de los marcadores tumorales, alcanza una efectividad del 80%-90% (84). Su utilidad radica en la detección de metástasis en los órganos abdominales y sobre todo en la detección de adenopatías retroperitoneales inferiores a 10 mm en los lugares típicos (región aortocava para tumores derechos y preaorticos y paraaórticos izquierdos en tumores izquierdos), las cuales deben ser consideradas como sospechosas de malignidad (85).

2º-4.- Resonancia Magnética (RM): La RM escrotal posee una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95%-100% para el diagnóstico de los tumores testiculares, ofreciendo unos resultados similares al TAC a la hora de evaluar adenopatías retroperitoneales, sin embargo su elevado coste no justifica su uso rutinario para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, quedando como un método de reserva (19).

2º-5.- Tomografía con emisión de Positrones (PET): No ha demostrado ventaja alguna sobre los estudios por TAC a la hora de evaluar los ganglios linfáticos retroperitoneales (86).

3º.- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y MARCADORES TUMORALES:

3º-1.- Hemograma y estudio bioquímico: Los resultados de las determinaciones de estos parámetros sanguíneos son inespecíficos, sin embargo, en caso de estar alterados nos orienta hacia una valoración más precisa del estado general del paciente; Así, en casos de enfermedad avanzada, puede existir un cuadro de anemia de intensidad variable; La elevación de las cifras de urea y creatinina orientan hacia un cuadro de uropatía obstructiva por compresión de adenopatías retroperitoneales, y por último, una alteración de las pruebas hepáticas nos ponen en aviso sobre la presencia de metástasis en el hígado.

3º-2.- Marcadores tumorales:

De acuerdo con su estructura y comportamiento bioquímico, los marcadores del ca. testicular se clasifican en tres categorías:

3º-2-1.- Marcadores citogenéticos o cromosómicos.

3º-2-2.- Marcadores moleculares.

3º-2-3.- Marcadores séricos o proteicos.

3º-2-1.- Marcadores citogenéticos o cromosómicos: Se detectan por estudios cariotipados. En los tumores testiculares adquiere especial interés las alteraciones sobre el cromosoma 12 (sobre todo la existencia i (12p)) ya que es altamente específica como prueba diagnóstica. Se observa en el 89% de los tumores seminomatosos y en el 81% de los tumores no seminomatosos (19).

3º-2-2.- Marcadores moleculares: Aquí se incluyen los oncogenes y genes supresores del tumor, implicados en el proceso de iniciación y progresión del tumor, ampliamente comentados en el capítulo de la biología molecular (19).

3º-2-3.- Marcadores séricos o proteicos: Los tumores de testículo son neoplasias productoras de proteínas marcadoras, fácilmente medibles mediante RIA, y capaces de detectar cantidades pequeñas de tumor (10^5 células). La determinación sérica de dichas proteínas es útil para el diagnóstico, estadificación

y monitoreo de la respuesta al tratamiento. Pertenecen a dos clases, *las sustancias oncofetales* asociadas al desarrollo embrionario (AFP y Beta hCG) y *las enzimas celulares* (LDH y FAP o fosfatasa alcalina placentaria) (18).

a).- Sustancias oncofetales:

a-1).- AFP: La Alfa Feto Proteína es una glucoproteína sérica dominante en las primeras etapas embrionarias, con un pm de 70000, producida en el feto por el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal. Los niveles descienden notablemente al año del nacimiento hasta cifras inferiores a 40 ng/mL. Su vida media es de 5 a 7 días. La producen el carcinoma embrionario puro (70%), teratocarcinoma, tumor del saco vitelino (75%) y tumores mixtos pero no el coriocarcinoma ni el seminoma puro (18) (19).

a-2).-β-hCG: La fracción beta de la Gonadotrofina Coriónica Humana es una glucoproteína de pm 38000 producida por el tejido trofoblástico (secretada por la placenta durante el embarazo). Los niveles séricos suelen estar por debajo de los 4 ng/mL. En los tumores del testículo son las células sincitiotrofoblásticas las que la produce. Su vida media es de 24 a 36 horas. Se eleva en los coriocarcinoma (100%), en los carcinomas embrionarios (40%-60%) y en los seminomas puros (5%-10%). Puede también elevarse en otros cánceres como el de hígado, páncreas, pulmón, mama, riñón y vejiga (18) (19).

b).- Enzimas celulares:

b-1).-LDH: La Láctico Deshidrogenasa es una enzima de pm 134000 presente en todas las células del organismo, por lo que es poco específica. La determinación de una de sus isoenzimas (LDH I-IV) puede ser útil en el monitoreo del tratamiento de los tumores testiculares, sobre todo en los casos de seminoma puro avanzado (87). Sus niveles parecen tener una correlación directa con el tamaño del tumor (88).

b-2).-FAP: La Fosfatasa Alcalina Placentaria es una isoenzima fetal que presenta niveles elevados en el 40% de los casos de enfermedad avanzada (89).

b-3).-GTP: La Gamaglutamiltranspeptidasa se encuentra elevada en un tercio de los pacientes que presentan seminomas activos (89).

3º-2-4.- Otros marcadores: Existen otros marcadores con menor utilidad clínica por lo que solo los mencionaremos: Fetoproteína Básica (BEP), Ferritina (FER), Alfa-1-antitripsina (AI-AT) y la Beta-1-glucoproteína del embarazo (SP-I) (19).

4º.- APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS MARCADORES TUMORALES:

Actualmente no existe ningún marcador que supere la alta sensibilidad y la especificidad de la AFP y de la β -hCG. Cuando estos se encuentran elevados en el suero hay que pensar en la existencia de un tumor de testículo con casi absoluta seguridad. Por el contrario, la ausencia de tasas elevadas de los mismos no excluye la existencia de un cáncer de testículo (19).

Ambos marcadores permiten delimitar la heterogenicidad tumoral en lo que se refiere al tipo histológico de manera que alrededor del 50% al 70% de los pacientes con tumores testiculares no seminomatosos presentan niveles elevados de AFP y cerca del 40% al 60% niveles elevados de β -hCG. Calculando ambos marcadores de forma simultánea, alrededor del 90% de los pacientes presentan elevaciones de una o ambas sustancias marcadoras (90) (90).

Después de la orquiectomía radical, las elevaciones persistentes de uno o ambos marcadores son indicativas de cáncer residual e igualmente tras una linfadenectomía retroperitoneal, la persistencia de dicha elevación nos indica existencia de enfermedad en estadio avanzado (19).

Así mismo tienen un interés pronóstico dependiendo de los valores de los mismos, de manera que cifras de AFP y de β -hCG inferiores a 1000 ng/ml se considera factor de buen pronóstico mientras que cifras superiores a 10000 ng/ml de ambos marcadores se considera factor de mal pronóstico (92).

Por último, la velocidad de disminución de las cifras de marcadores tras la cirugía, radioterapia o quimioterapia constituye también una valoración de la respuesta al

tratamiento, de manera que si se normalizan pronto (en relación con su vida media) indica que la terapéutica efectuada ha sido eficaz (19).

A continuación se presenta una tabla, tomada de Domínguez Bravo (19) en la que se resume el estado de los diferentes tipos de marcadores en los distintos tipos histológicos:

	β -hCG	AFP
Seminoma	– (75%)	–
Coriocarcinoma	+ (100%)	–
C. Embrionario	+ (80%)	+ (75%)
Teratoma	– (75%)	– (65%)

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA.

La importancia de dicha estadificación no debe ser subestimada, ya que de ella va a depender la toma de decisiones terapéuticas por un lado y por otro nos va a proporcionar datos pronósticos importantes.

Para determinar la presencia de metástasis o enfermedad oculta deben evaluarse los siguientes parámetros (93).

1ª.- Cinética de la semivida de los marcadores tumorales.

La persistencia de unos marcadores tumorales séricos elevados 3 semanas después de la orquiectomía puede indicar la presencia de enfermedad (46).

2ª.- Evaluación de los ganglios retroperitoneales, mediastínicos y vísceras.

Los ganglios linfáticos retroperitoneales y mediastínicos se valoran mejor mediante una tomografía computarizada (TC) y los supraclaviculares, mediante exploración física. Han de realizarse otros estudios, como TC cerebral o vertebral, gammagrafía ósea o ecografía hepática, si existe sospecha de metástasis en estos órganos. Una TC o resonancia magnética del cráneo es aconsejable en los pacientes con TCGNS, metástasis pulmonares diseminadas y factores de riesgo del IGCCCG de mal pronóstico (46).

Sistema de estadificación

Se recomienda el sistema de estadificación TNM del 2009 que es el que se especifica a continuación (94):

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE TESTÍCULO

pT: Tumor primario (a)

pTX: No se puede evaluar el tumor primario

pT0: Ausencia de datos de tumor primario (por ejemplo, cicatriz histológica en el testículo)

pTis Neoplasia intratubular de células germinativas (neoplasia intraepitelial testicular)

pT1 Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular/linfática: el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal

pT2 Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática, o tumor que se extiende por la túnica albugínea con afectación de la túnica vaginal

pT3 El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática

pT4 El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática

N - Ganglios linfáticos regionales Clasificación clínica

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis con una masa ganglionar de ≤ 2 cm en su eje mayor o varios ganglios regionales, ninguno de ellos >2 cm en su eje mayor

N2 Metástasis con una masa ganglionar >2 cm, pero sin superar los 5 cm en su eje mayor, o varios ganglios regionales, cualquier masa >2 cm pero sin superar los 5 cm en su eje mayor

N3 Metástasis con una masa ganglionar > 5 cm en su eje mayor

pN - Ganglios linfáticos regionales anatomopatológicos

pNX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

pN0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

pN1 Metástasis con una masa ganglionar ≤ 2 cm en su eje mayor y ≤ 5 ganglios positivos, ninguno de ellos >2 cm en su eje mayor

pN2 Metástasis con una masa ganglionar >2 cm, pero <5 cm en su eje mayor, o >5 ganglios positivos, ninguno de ellos >5 cm, o datos de extensión extraganglionar del tumor

pN3 Metástasis con una masa ganglionar >5 cm en su eje mayor

M - Metástasis a distancia

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Ganglio(s) linfático(s) no regionales o pulmón

M1b Otros lugares

pM -Metástasis a distancia anatomopatológicas

MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Ganglio(s) linfático(s) no regionales o pulmón

M1b Otros lugares

S -Marcadores tumorales séricos

Sx Estudios de marcadores séricos no disponibles o no realizados

S0 Concentraciones de marcadores séricos dentro de los límites normales

	LDH, U/l	hCG, mIU/ml	AFP, ng/ml
S1	<1,5 × N and	<5.000 and	<1.000
S2	1,5-10 × N o	5.000-50.000 o	1.000-10.000
S3	>10 × N o	>50.000 o	>10.000

AFP: alfafetoproteína; hCG: gonadotropina coriónica humana; LDH: lactato deshidrogenasa; N: límite superior de la normalidad para el análisis de LDH.

(a): Salvo en el caso de pTis y pT4, en los que no siempre es necesaria una orquitectomía radical con fines de clasificación, la extensión del tumor primario se clasifica tras la orquitectomía radical; véase pT. En otras circunstancias se utiliza TX cuando no se ha realizado una orquitectomía radical.

En 1997, el International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) definió un sistema de estadificación basado en factores pronósticos del cáncer de células germinativas metastásico basado en la identificación de algunos factores adversos independientes clínicos. Este sistema de estadificación se ha incorporado a la clasificación TNM y emplea la histología, la localización del tumor primario, la localización de las metástasis y las concentraciones séricas de marcadores antes de la quimioterapia como factores pronósticos para clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico «bueno», «intermedio» o «malo» (94) (95):

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN BASADO EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE
CÉLULAS GERMINATIVAS

Grupo de buen pronóstico

No seminomatoso (56% de los casos)

Todos los criterios siguientes:

SSP a los 5 años del 89%

•Primario de testículo/retroperitoneal.

Supervivencia a los 5 años del 92%
extrapulmonares

• Ausencia de metástasis viscerales

•AFP <1.000 ng/ml

•hCG <5.000 IU/l (1.000 ng/ml)

•LDH <1,5 × LSN

Seminoma (90% de los casos)

Todos los criterios siguientes:

SSP a los 5 años del 82%

•Cualquier localización primaria

Supervivencia a los 5 años del 86%
extrapulmonares

•Ausencia de metástasis viscerales

•AFP normal

•Cualquier hCG

•Cualquier LDH

Grupo de pronóstico intermedio*No seminomatoso (28% de los casos)*

SSP a los 5 años del 75%

Supervivencia a los 5 años del 80%
extrapulmonare*Todos los criterios siguientes:*

- Primario de testículo/retroperitoneal
- Ausencia de metástasis viscerales
- AFP 1.000-10.000 ng/ml, o
- hCG 5.000-50.000 IU/l, o
- LDH 1,5-10 × LSN

Seminomatoso (10% de los casos)

SSP a los 5 años del 67%

Supervivencia a los 5 años del 72%

Cualquiera de los criterios siguientes:

- Cualquier localización primaria
- Metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP normal
- Cualquier hCG
- Cualquier LDH

Grupo de mal pronóstico*No seminomatoso (16% de los casos)*

SSP a los 5 años del 41%

Supervivencia a los 5 años del 48%

Cualquiera de los criterios siguientes:

- Primario mediastínico
- Metástasis viscerales extrapulmonares
- AFP >10.000 ng/ml, o
- hCG >50.000 IU/l (10.000 ng/ml), o
- LDH >10 × LSN

Seminomatoso

Ningún paciente clasificado como de mal pronóstico

AFP: alfafetoproteína; hCG: gonadotropina coriónica humana; LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad; SSP: supervivencia sin progresión.

Por último, hablaremos de los factores pronósticos más importantes, anatomopatológicos en relación con el estadio I y clínicos en relación con la enfermedad metastásica (96).

FACTORES DE RIESGO ANATOMOPATOLÓGICOS PRONÓSTICOS EN RELACIÓN CON EL ESTADIO I

Seminomatoso

- Tamaño del tumor (≥ 4 cm)
- Invasión de la rete testis

No seminomatoso

- Invasión vascular/linfática intra o peritumoral
- Tasa de proliferación (MIB-1) $> 70\%$
- Porcentaje de carcinoma embrionario $> 50\%$

FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS EN RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

- Localización primaria
- Elevación de la concentración de marcadores tumorales
- Presencia de metástasis viscerales extrapulmonares

TRATAMIENTO.

El tratamiento de los tumores de células germinativas del testículo, está condicionado por dos factores; la variedad histológica del tumor y el estadio en el que se encuentre.

Actualmente contamos con tres armas terapéuticas para combatirlos: la cirugía, la radioterapia externa y la quimioterapia.

CIRUGÍA.

1º-A.- Orquiectomía Radical

La orquiectomía radical vía inguinal, con la ligadura del cordón a nivel del orificio inguinal profundo, representa la terapia de inicio ante cualquier tipo de tumor testicular, salvo raras excepciones. Es común a todos los estadios tumorales (19).

1º-B.- Linfadenectomía Retroperitoneal

Por su parte, la linfadenectomía retroperitoneal (LRP) tiene como objetivo la resección de los ganglios linfáticos que intervienen como primer relevo en la diseminación del tumor (región de la cava, paraaórticos y del hilio renal correspondiente) estando reservada como segunda línea de actuación quirúrgica. Puede realizarse vía abierta (por medio de una laparotomía clásica) o bien por vía laparoscópica. Actualmente se realiza en aquellos casos en que la quimioterapia

no ha logrado tratar completamente las adenopatías retroperitoneales. Conlleva la pérdida de la eyaculación si no se hace una cirugía con conservación nerviosa (19).

RADIOTERAPIA EXTERNA.

La radioterapia externa está considerada como un tratamiento local encaminado a destruir las células cancerosas localizadas a nivel de las adenopatías retroperitoneales. Actualmente, con la planificación basada en imágenes TAC y la planificación 3D, se consigue una mejor delimitación del volumen a irradiar y una mejor protección de los órganos de riesgo, disminuyendo así la toxicidad (97). Entre los efectos indeseables (poco frecuentes) cabe destacar la diarrea, los calambres abdominales y el cansancio. Las complicaciones potenciales a largo plazo incluyen obstrucción intestinal, úlceras y la aparición de segundos tumores (19).

QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia actualmente ocupa un lugar ineludible en el conjunto del tratamiento del cáncer de testículo, siendo la responsable, sin lugar a dudas, del alto índice de curación alcanzado en el tratamiento de estos tumores (19). De manera distinta a lo citado para la radioterapia, el tratamiento con quimioterápicos es un tratamiento sistémico, por lo que es eficaz contra aquellas células tumorales localizadas tanto en las adenopatías retroperitoneales como en las metástasis de los distintos órganos a distancia.

Los principales medicamentos utilizados en distintos regímenes terapéuticos son el cisplatino, la bleomicina, la vinblastina, la ciclofosfamida, el etopósido y el paclitaxel.

Las principales combinaciones o regímenes terapéuticos son el BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino), EP (etopósido y cisplatino) y el VIP (vinblastina, etopósido y cisplatino).

Entre los efectos secundarios de la quimioterapia se incluyen la caída del pelo, anorexia, náuseas, vómitos, desarrollo de infecciones, astenia, neuropatías, insuficiencia renal, aparición de segundos tumores (leucemias) y cardiopatías.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE TESTÍCULO SEGÚN HISTOLOGÍA Y ESTADIO.

SEMINOMA EN ESTADIO I

Una vez realizada la orquiectomía radical, las recomendaciones que actualmente se hacen para el tratamiento del seminoma en estadio I son las siguientes:

Si se dispone de los medios adecuados y el paciente acepta cumplir con el protocolo de seguimiento, la vigilancia es la primera opción a valorar. El tratamiento adyuvante con quimioterapia a base de carboplatino (un ciclo), debe ser recomendado en el caso de que el paciente se considere de alto riesgo (invasión de la rete testis o tumor mayor de 4 cm) (98).

Las células seminomatosas son extremadamente radiosensibles. La radioterapia adyuvante sobre un campo paraaórtico reduce la tasa de recidiva hasta el 1- 3% (99). Sin embargo la toxicidad de la misma (sobre todo en lo que hace referencia al aumento del riesgo de aparición de tumores malignos secundario) (100) la desaconsejan actualmente como tratamiento adyuvante de primera línea en este grupo de pacientes.

TCGNS EN ESTADIO I

En tumores considerados de bajo riesgo (pT1, sin invasión vascular), si el paciente se muestra de acuerdo y está capacitado para cumplir una política de vigilancia, debe recomendarse un seguimiento estrecho a largo plazo (al menos 5 años) (101). La quimioterapia adyuvante o la linfadenectomía retroperitoneal con conservación nerviosa, siguen siendo opciones para los pacientes de bajo riesgo que no deseen (o no son adecuados) someterse a la vigilancia. Cuando la LRP revela una enfermedad pN+ (afectación ganglionar) debe completarse la quimioterapia con dos ciclos BEP.

En tumores de alto riesgo (pT2-pT4) debe recomendarse la quimioterapia primaria con dos ciclos de BEP. La vigilancia o la LRP con conservación nerviosa en los pacientes de alto riesgo siguen siendo opciones para los que no deseen someterse a quimioterapia adyuvante.

Cuando se identifica un estadio anatomopatológico II en la LRP, debe contemplarse la administración de más quimioterapia (98).

CARCINOMA TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINATIVAS METASTÁSICO

El tratamiento de este grupo depende de la histología del tumor primario y de los grupos pronósticos definidos por el International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).

SEMINOMA

El seminoma en estadio II A/B puede ser tratado inicialmente con radioterapia (campo en palo de hockey (102). En caso necesario, puede utilizarse quimioterapia como tratamiento de rescate con la misma pauta que para los grupos pronósticos correspondientes de TCGNS.

En el seminoma en estadio IIB, la quimioterapia (cuatro ciclos de EP o tres de BEP, en caso de buen pronóstico) es una alternativa a la radioterapia. Parece que cuatro ciclos de EP o tres de BEP consiguen un grado parecido de control de la enfermedad (103).

El seminoma en estadio IIC o superior debe ser tratado con quimioterapia primaria siguiendo los mismos principios utilizados en caso de TCGNS (98).

TCGNS

El TCGNS de bajo volumen en estadio IIA/B con marcadores elevados debe ser tratado como un TCGNS avanzado de «pronóstico bueno o intermedio», con tres o cuatro ciclos de BEP (98).

En el TCGNS metastásico (estadio IIC o mayor) de buen pronóstico, tres ciclos de BEP son el tratamiento primario de elección (95).

En el TCGNS metastásico de pronóstico intermedio o malo, el tratamiento primario de elección consiste en cuatro ciclos de BEP convencional (95).

La resección quirúrgica de masas residuales (LRP) después de la quimioterapia en el TCGNS está indicada en el caso de masas residuales visibles y cuando las concentraciones séricas de marcadores tumorales son normales o se están normalizando (98).

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de testículo en los Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el cáncer de testículo recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).
3. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de testículo mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
4. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.

SUJETOS Y MÉTODOS

DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DEL CÁNCER

La población estudiada procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos del Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (104).

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

El SIDC recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales incluidos en el programa.

Muchos de estos hospitales son universitarios, y por tanto con capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran; asimismo están incluidos todos los hospitales de referencia de las Áreas de Salud de la Comunidad de Madrid.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

- 1º.- Archivo de Historias clínicas.
- 2º.- Anatomía Patológica.
- 3º.-Admisión de enfermos (CBMD)
- 4º.- Informes de alta médica.
- 5º.- Comité de Tumores.
- 6º.- Servicios de Oncología (Médica y Radioterapia)

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3) (105) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que este tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE TESTÍCULO

Consta de 536 pacientes diagnosticados de cáncer de testículo entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre del 2010.

El concepto de cáncer de testículo es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIEO-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (105). En esta clasificación el cáncer de testículo se codifica C62.

VARIABLES UTILIZADAS

DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (104) para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente. (Estos datos, no han estado disponibles para mantener la confidencialidad de los pacientes).

Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad.

1.- Sexo. Obviamente, en nuestro caso todos los pacientes son hombres.

2.- Edad en el momento del diagnóstico.

3.- Código de la institución. Hospital de procedencia.

4.- Zona Sanitaria.

5.- Procedencia del paciente.

1. Mismo Hospital.
2. Atención Primaria.
3. Medicina Privada.
4. Atención Especializada.
5. Urgencias Hospital.
6. Otra Comunidad Autónoma.
7. Desconocido.

DATOS DEL DIAGNÓSTICO

6.- Fecha del primer diagnóstico.

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

7.- Diagnóstico y tratamiento en otro centro.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 No.
- 2 Diagnosticado pero no tratado.
- 3 Diagnosticado y tratado en otro centro.
- 4 Sin información.

8.- Base del diagnóstico de cáncer en otro centro

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No.
- 1 Clínica solamente.
- 2 Investigaciones clínicas.
- 3 Cirugía exploratoria.
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.
- 5 Citología.
- 6 Histología.
- 7 Histología en otro centro.
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

9.- Fecha de la primera consulta en el centro que informa.

10.- Fuente de Información

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión.
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

DATOS DEL TUMOR

11.- Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-03 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003 (105).

Los códigos topográficos de la CIE-03 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de "*Sine Alter Indicatio*" (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de testículo se codifica C62 y sus sublocalizaciones son:

C62.0 Testículo no descendido.

C62.1 Testículo descendido.

C62.9 Testículo SAI.

12.- Relación con otros tumores.

Informa sobre la relación con el resto de las neoplasias del organismo.

13.- Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-03, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-03 son iguales las histologías también lo son.

En el caso del testículo, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías más frecuentes representadas en nuestra casuística:

90613	Seminoma, SAI
90623	Seminoma, anaplásico
90633	Seminoma espermatocítico
90643	Germinoma
90653	Tumor de células germinales no seminomatoso
90703	Carcinoma embrionario, SAI
90713	Tumor del saco embrionario
90803	Teratoma, maligno, SAI
90813	Teratocarcinoma
90853	Tumor mixto de células germinales
91003	Coriocarcinoma, SAI
91013	Coriocarcinoma combinado con otros elementos de células germinales

14.- Extensión tumoral.

El grado de extensión de la enfermedad hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar de determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1 In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen. Independientemente del T, el N=0.
- 4 Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos. Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El N=1.
- 6 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores

secundarios o metastásicos. Independientemente del T y del N, M=1.

- 9 Desconocido. No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES) (106).

Nosotros, para la extensión tumoral, emplearemos la clasificación del SEER modificada por la AJCC (107).

15.-Tumores primarios múltiples (TPM).

Entendemos por tumor primario múltiple a la presencia de más de un tumor maligno en un mismo individuo. El concepto de "Tumor primario múltiple" no es nuevo, en 1889 Billoth (108), documentó varios casos de pacientes con tumores malignos en distintas localizaciones calificándolo como una rareza; Warren y Gates (109) en 1932, propusieron los criterios de clasificación y seguimiento cuyas líneas principales se incluyen en la definición que maneja el SIDC, procedente de las recomendaciones de la IARC (110); Se define tumor primario múltiple, según los criterios de la IARC, a la presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo:

- 1 La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
- 2 Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
- 3 Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:
 - 3.1 Igual localización pero diferente histología.
 - 3.2 Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos)

3.3 Distinta histología y diferente localización.

Peller S (111) hace mención en 1941 del concepto de "Tumores múltiples metacrónicos"; en las revistas científicas se hace frecuente su referencia como Werthamer S (112) en 1961, Thoma GW (113) en 1964 , y Möertel (114), que en 1966 publicó un estudio sobre 37.580 casos encontrando tumores primarios múltiples en el 10,6% de los exámenes de autopsias, y un 4,6% en los casos quirúrgicos. Todos éstos estudios comienzan a hacer notar la importancia del diagnóstico, seguimiento, prevención y tratamiento de los distintos "Tumores primarios múltiples", pues en muchos casos en los que el primer tumor es tratado, incluso con éxito, son éstos otros tumores primarios los que se encargan de ensombrecer el pronóstico de los pacientes que los sufren, reduciendo la supervivencia, según Alvarez Marcos (115). Ya Thoma (113) hace mención de que en el 70% de los pacientes con tumores primarios múltiples, éste 2º tumor es la causa de muerte en el 71%, sin encontrar responsabilidad en la autopsia del tumor primitivo, lo que nos obliga a mantener la vigilancia permanente de los pacientes con cáncer en espera de un posible 2º tumor primario múltiple hasta el final de su vida, aunque estén aparentemente curados.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No.
- 1 Sí, verdadero.
- 2 Segundo tumor clínico.
- 3 Dudoso.
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

DATOS DEL TRATAMIENTO

16.- Fecha de inicio del tratamiento.

17.- Tratamiento en el centro que informa.

Son veintidos variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

Se recoge:

- | | |
|-----------|--|
| 0 | Sin tratamiento |
| 1 | Cirugía |
| 2 | Radioterapia |
| 3 | Quimioterapia |
| 4 | Paliativos |
| 5 | Cirugía + Cirugía |
| 6 | Cirugía + Radioterapia |
| 7 | Cirugía + Trasplante de médula ósea |
| 8 | Cirugía + Quimioterapia |
| 9 | Cirugía + Hormonoterapia |
| 10 | Quimioterapia + Cirugía |
| 11 | Quimioterapia + Radioterapia |
| 12 | Quimioterapia + Trasplante de médula ósea |
| 13 | Cirugía + Cirugía + Radioterapia |
| 14 | Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia |
| 15 | Cirugía + Quimioterapia + Cirugía |
| 16 | Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia |
| 17 | Cirugía + Quimioterapia + Hormonoterapia |
| 18 | Cirugía + Hormonoterapia + Quimioterapia |
| 19 | Cirugía + Otros + Quimioterapia |
| 20 | Quimioterapia + Cirugía + Radioterapia |
| 21 | Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia |
| 22 | Quimioterapia + Cirugía + Radioterapia + Trasplante de médula ósea |

18.- Secuencia del tratamiento

Consiste en el número de tratamientos llevados a cabo.

- 0: Sin tratamiento
- 1: Un solo tratamiento
- 2: Dos tratamientos
- 3: Tres tratamientos
- 4: Cuatro tratamientos
- 9: Desconocido

19.- Evolución.

Cada aniversario se codifica como variable revisión1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 8 Sin información.
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

III-1-5.- DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA

20.- Fecha de la muerte.

21.- Causa de muerte respecto al tumor.

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 1.-Vivo, no aplicable.
- 2.-Progresión tumoral.
- 3.- Complicaciones clínicas.
- 4.- Toxicidad del tratamiento.
- 5.- No relacionada con el tumor.
- 9.- Sin información.

22.- Fecha del último contacto.

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

23.- Supervivencia.

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

24.- Status.

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido.
- 3 Sin información.

DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1. Edad.

Se han realizado dos variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión.

“Edad en grupos de quince años”.

La realiza el NCDB, y determina 8 grupos: De 0-14, 15-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥ 80 años.

“Edad agrupada menores de 34 años y 34 o más años”.

2. Histología.

La variable histológica que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos

“Histología por grupos de interés”.

Se establecieron tres grupos histologicos: el grupo de “tumores de células germinales” (TCG), que se subdividio a su vez en dos subgrupos, “seminomas” y “no seminomas” (TCGNS), y todos los demás, que se han englobado bajo el epígrafe de “otros”. Esta clasificación la emplean también otros grupos de trabajo (13) (38).

3. Nº de diagnósticos por quinquenios.

“diagnósticos por quinquenios”

El tiempo total del estudio se analizo por quinquenios para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1991-1995, 1996-2000, 2001-2005 y 2006-2010.

4. Localización anatómica del tumor.

La variable localización en función de la codificación topográfica de la CIEO3 no se estudio ya que se agrupo en una sola localización: Testiculo

5. Extensión tumoral.

Estadio I (localizado): El cáncer testicular en etapa I está limitado al testículo, no extendiéndose a los ganglios linfáticos ni a órganos a distancia.

Estadio II (regional): La enfermedad se extiende a los ganglios linfáticos regionales, retroperitoneales o paraaórticos, generalmente en la región del riñón, pero siempre subdiafragmáticos.

Estadio III (diseminado): Implica propagación más allá de los ganglios retroperitoneales y/o diseminación a otros órganos a distancia.

6. Referentes al tratamiento. El tratamiento se agrupó por motivos estadísticos :

“Tratamientos agrupados”

1. Cirugía
2. Cirugía + Radioterapia
3. Cirugía + Quimioterapia
4. Otros tratamientos

7. Demora en el comienzo del tratamiento.

El retaso en el tratamiento codificado en el SIDC es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento; Este punto de corte se ha establecido en base a un consenso previo, al igual que han realizado otros investigadores empleando, como nosotros, la misma metodología y procedencia de los datos (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123).

Para analizar la demora en el tratamiento se realizó una variable “demora mayor/menor de 40 días” agrupando, por criterios estadísticos entre:

- 1 Menos de 40 días.
- 2 ≥ 40 días.

DE LAS VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS
VARIABLES PARA EL ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.

1. Causa de muerte respecto al tumor.

Para el estudio de las causas de muerte y su asociación con otras variables se excluyeron los casos recogidos como sin información (desconocemos si está vivo o muerto).

1. Vivo, no aplicable.
2. Progresión tumoral.
3. Complicaciones clínicas.
4. Toxicidad del tratamiento.
5. No relacionada con el tumor.

2. Status vital.

Para el estudio de supervivencia solo se tuvieron en cuenta los sujetos fallecidos por progresión del tumor.

- 1** Vivo.
- 2** Fallecido por progresión tumoral.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete SPSS para Windows versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA: Inc Chicago, 2005.)

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso.

Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones (124).

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite (125).

El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos (126) (127).

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante los métodos de Log Rank test, Breslow y Tarone- Ware. Los niveles de significación utilizados fueron $\leq 0,05$ (126)

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral, por ello nuestra supervivencia es una supervivencia específica.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

ANÁLISIS DE COX

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox (128) (129).

Tanto las variables continuas como las categóricas fueron transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero (130).

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante test de máxima verosimilitud.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $<0,05$; no obstante hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo (131).

Se han construido una serie de modelos, en los que, en un principio se tomaron todas aquellas variables que presentaron un nivel de significación; posteriormente se construyeron otros modelos en los que ya no figuraban aquellas variables que en los anteriores habían perdido la significación.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE TESTÍCULO EN NUESTRA POBLACIÓN DE ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población de estudio estaba constituida por 536 sujetos diagnosticados de cáncer de testículo desde el día 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 2010, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, o Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad Autónoma de Madrid (SIDC).

La distribución temporal encontrada a lo largo del periodo de estudio (1.991-2.010) ha presentado una tendencia alcista, pero conviene comentar aquí que esto no responde con exactitud a la realidad toda vez que la declaración de los procesos neoplásicos se inicia en nuestra Comunidad en 1990, por esta razón hemos preferido iniciar nuestro estudio en 1991, por ello no tenemos criterio para afirmar que estamos asistiendo a un incremento preocupante de la tendencia detectada. En cualquier caso el incremento se objetiva mejor desde el tercer quinquenio (pasando de un 27.4 a un 48.3%) (Gráfico 1).

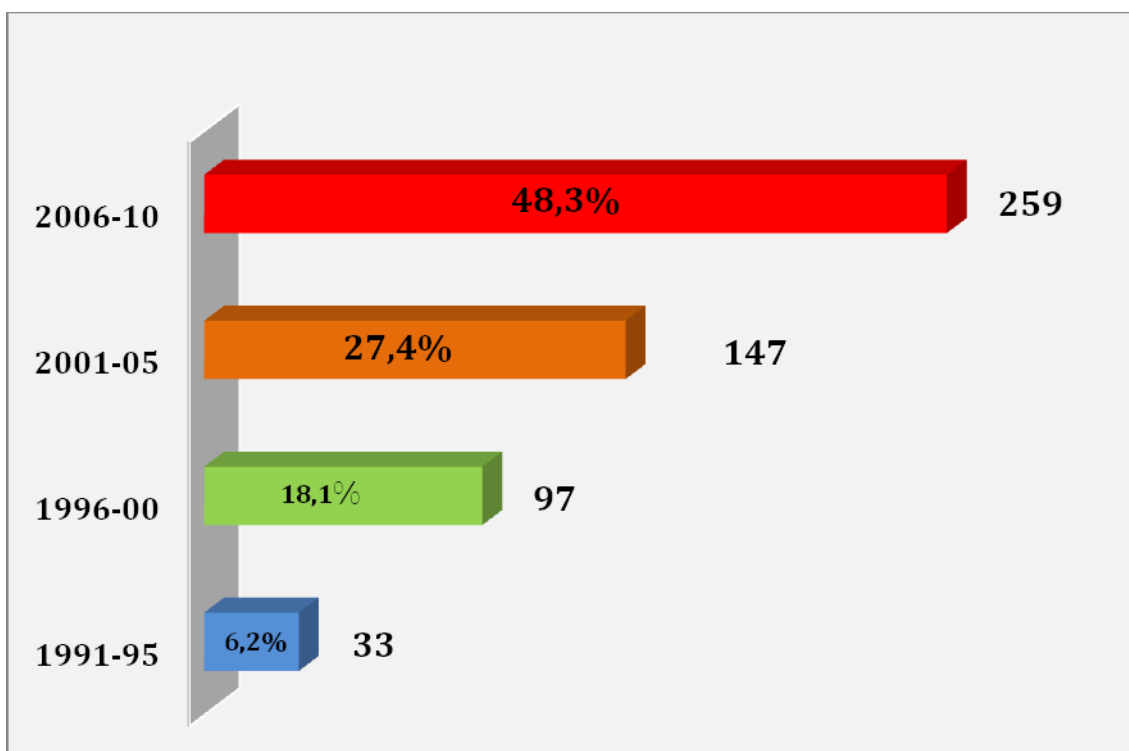


Gráfico 1: Distribución de casos por quinquenios

EDAD

La edad media de nuestros pacientes ha sido de 33,57 años (DT 13,64 años).

Se observa, en la distribución por grupos etarios, que la mayor frecuencia se ha correspondido con el grupo de los menores de 34 años, con 355 casos (64% del total).

La frecuencia de presentación máxima se sitúa en los grupos etarios de 20 a 34 años (326 casos, 60,9% del total) para ir luego disminuyendo a partir de los 35 años, por ello podríamos afirmar que el grupo en el que más debemos centrar nuestra atención ha de corresponderse con aquél en el que es más incidente la neoplasia (Gráfico 2).

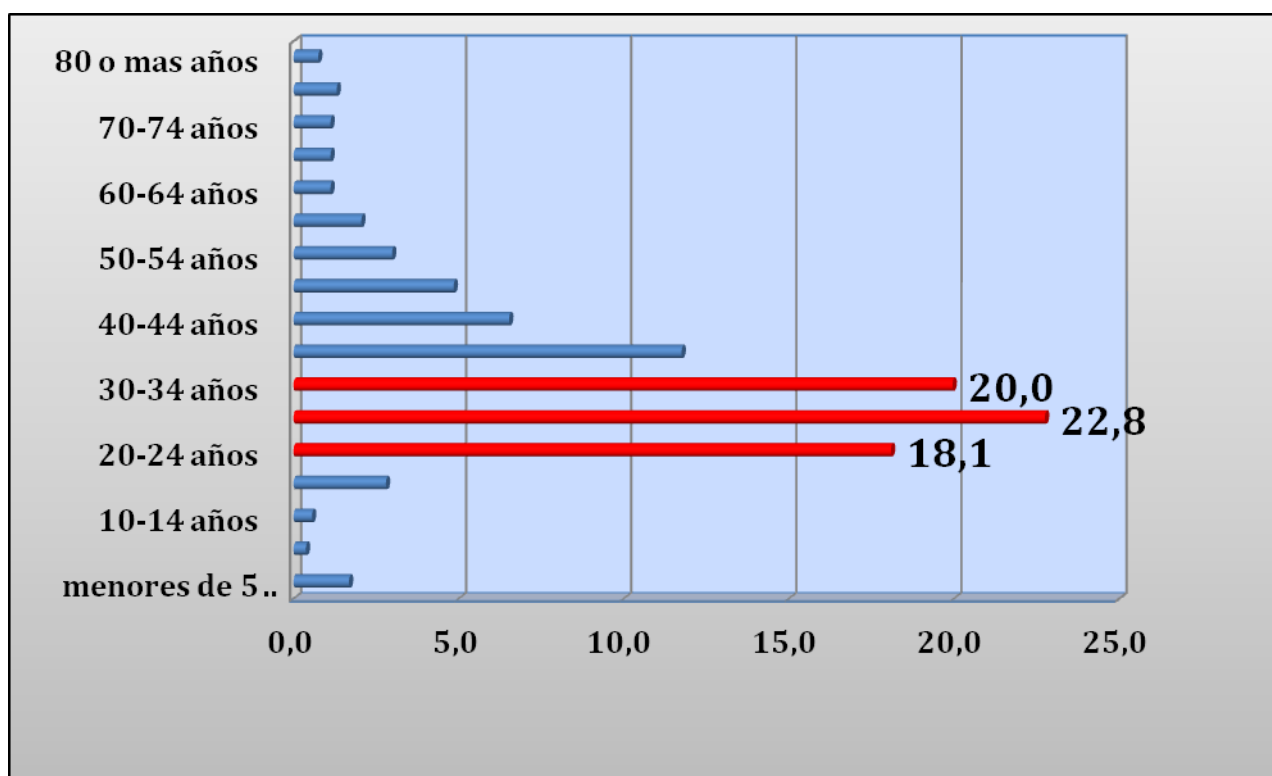


Gráfico 2: Grupos de edad SEER

Cuando se agrupan las edades, tomando como referencia la edad media de nuestra serie, en sujetos con menos de 34 años y 34 o más años se observa que el 64% de los sujetos tienen menos de 34 años (Gráfico 3).

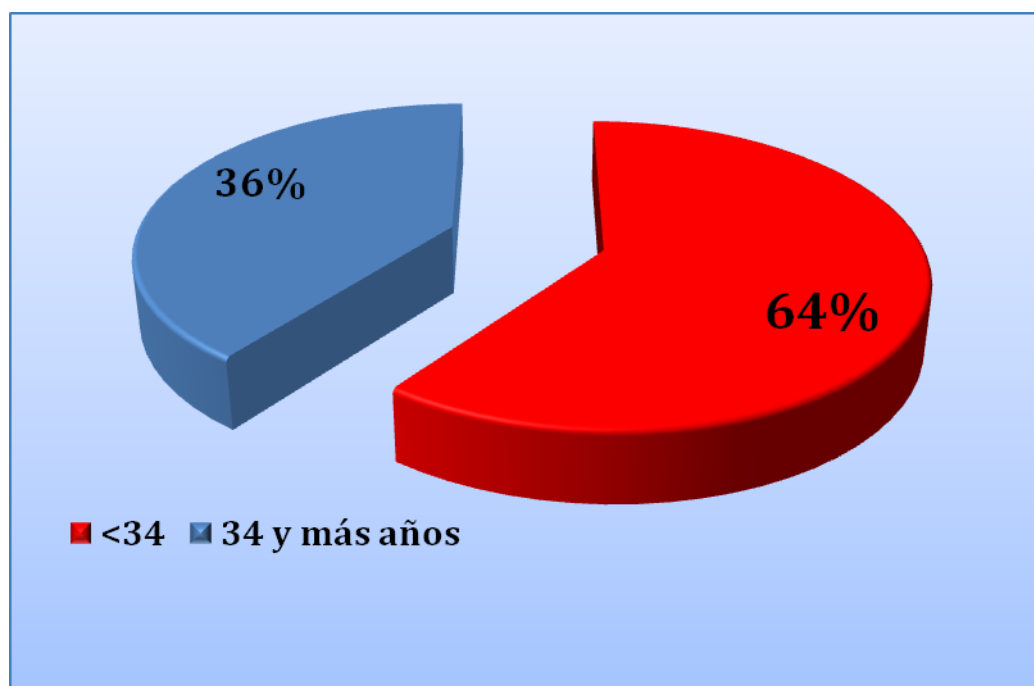


Gráfico 3: Distribución de frecuencias por grupos de edad

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

Nuestra distribución histológica se presenta del siguiente modo (Tabla 1):

Tabla 1: Frecuencia de formas histológicas

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasia maligna	1	0,2
Carcinoma SAI	4	0,7
Carcinoma de células escamosas SAI	2	0,4
Carcinoma de células escamosas, queratinizante, SAI	1	0,2
Adenocarcinoma SAI	1	0,2
Cistoadenocarcinoma, SAI	1	0,2
Tumor de células de Sertoli-Leyding, de diferenciación intermedia	1	0,2
Tumor de células de Sertoli, SAI	1	0,2
Tumor de células de Leyding, maligno	4	0,7
Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas	1	0,2
Histiocitoma fibroso maligno	1	0,2
Liposarcoma, SAI	2	0,4
Liposarcoma bien diferenciado	2	0,4
Liposarcoma mixoide	1	0,2
Liposarcoma mixto	1	0,2
Rabdomiosarcoma, SAI	3	0,6
Rabdomiosarcoma embrionario, SAI	3	0,6
Tumor mixto, maligno	2	0,4

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Mesotelioma maligno	1	0,2
Seminoma, SAI	235	43,8
Seminoma, anaplásico	9	1,7
Seminoma espermatocítico	3	0,6
Células germinales malignas intratubulares	1	0,2
Germinoma	11	2,1
Tumor de células germinales no seminomatoso	6	1,1
Carcinoma embrionario, SAI	77	14,4
Tumor del saco embrionario	10	1,9
Teratoma, maligno, SAI	22	4,1
Teratocarcinoma	59	11,0
Tumor mixto de células germinales	36	6,7
Coriocarcinoma, SAI	4	0,7
Coriocarcinoma combinado con otros elementos de células germinales	8	1,5
Linfoma maligno, SAI	7	1,3
Linfoma maligno, no Hodking, SAI	3	0,6
Linfoma de células del manto	1	0,2
Linfoma maligno, células B grandes, difuso, SAI	8	1,5
Linfoma maligno, células B grandes, difuso, inmunoblástico, SAI	1	0,2
Leucemia mieloide aguda, SAI	1	0,2
Sin histología	1	0,2
Total	536	100

Como es lógico y ante la dispersión existente de formas histológicas hemos decidido agruparlas atendiendo sólo a tres dígitos (Tabla 2).

Tabla 2: Histología tres dígitos CIEO-3

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasias SAI	1	0,2
N epiteliales SAI	4	0,7
N células escamosas	3	0,6
Adenomas y adenocarcinomas	1	0,2
N quísticas mucinosas y serosas	1	0,2
N especializadas de las gonadas	6	1,1
Sarcomas y N tejidos blandos SAI	1	0,2
N fibromatosas	1	0,2
N lipomatosas	6	1,1
N miomatosas	6	1,1
N complejas mixtas del estroma	2	0,4
N mesoteliales	1	0,2
N células germinales	469	87,5
N trofoblásticas	12	2,2
Linfomas malignos SAI o difusos	10	1,9
Linfoma células B maduras	10	1,9
Leucemias mieloides	1	0,2

Sin histologia	1	0,2
Total	536	100,0

Pero evidentemente la dispersión sigue siendo manifiesta y por consiguiente sería muy dificultoso llegar a conclusiones operativas, por lo que se ha preferido hacer la siguiente clasificación histológica de los TCG, estableciendo dos grandes grupos como ya se ha especificado en “Sujetos y método”: “seminomas” y “no seminomas” (TCGNS), y todos los demás, se han englobado bajo el epígrafe de “otros”.

Se puede observar como el grupo de los “tumores de células germinales”, bien se trate de “seminomas” (46.1%) como de “no seminomas” (43.7%) es intra grupo muy similar en cuanto a la frecuencia de presentación, pero es más abundante con respecto al grupo de “otros tumores”; conviene recordar aquí que bajo este último epigrafe se han englobado diferentes presentaciones histológicas (linfomas, sarcomas, tumores mesoteliales etc.), siendo muy pequeño el número de tumores encuadrados en este grupo por lo que no se tendran en cuenta en análisis ulteriores a la hora de estudiar las posibles relaciones de la histologia con otras variables (Gráfico 4).

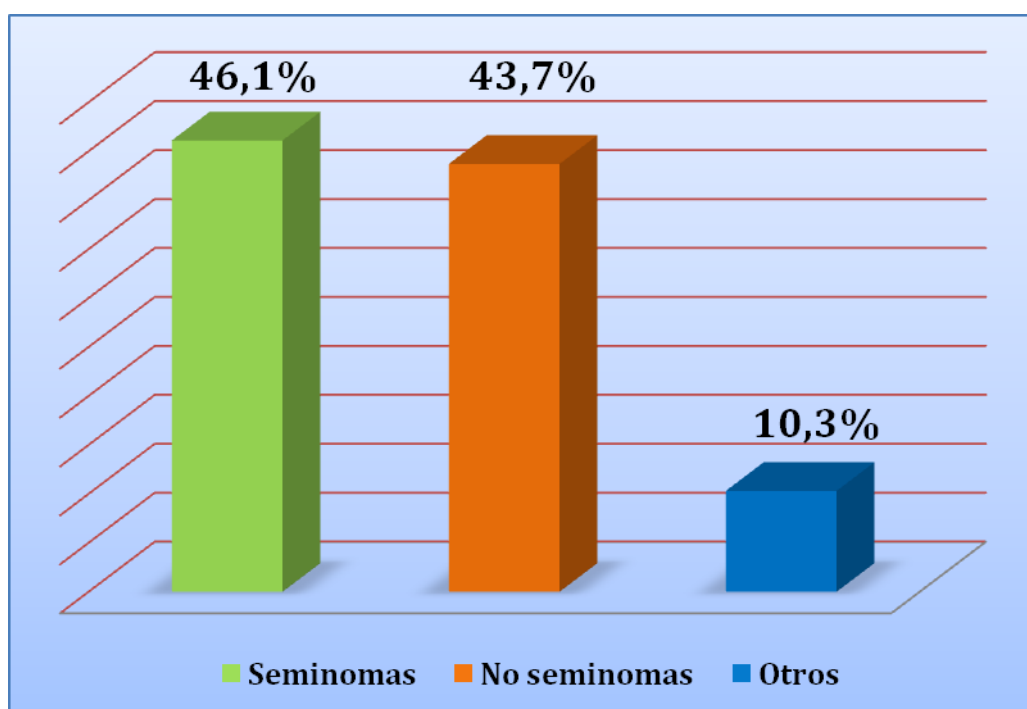


Gráfico 4: Distribución del cáncer testicular por grupos histológicos

EXTENSIÓN TUMORAL

Al diagnóstico, el 74.8% de nuestros tumores se encontraban en el estadio de “localizado” y un 16.2% en situación de “diseminado”, comprobándose como sólo el 0.7% eran “desconocidos” y sólo un 8,2% se encontraban en estadio “regional” (Gráfico 5).

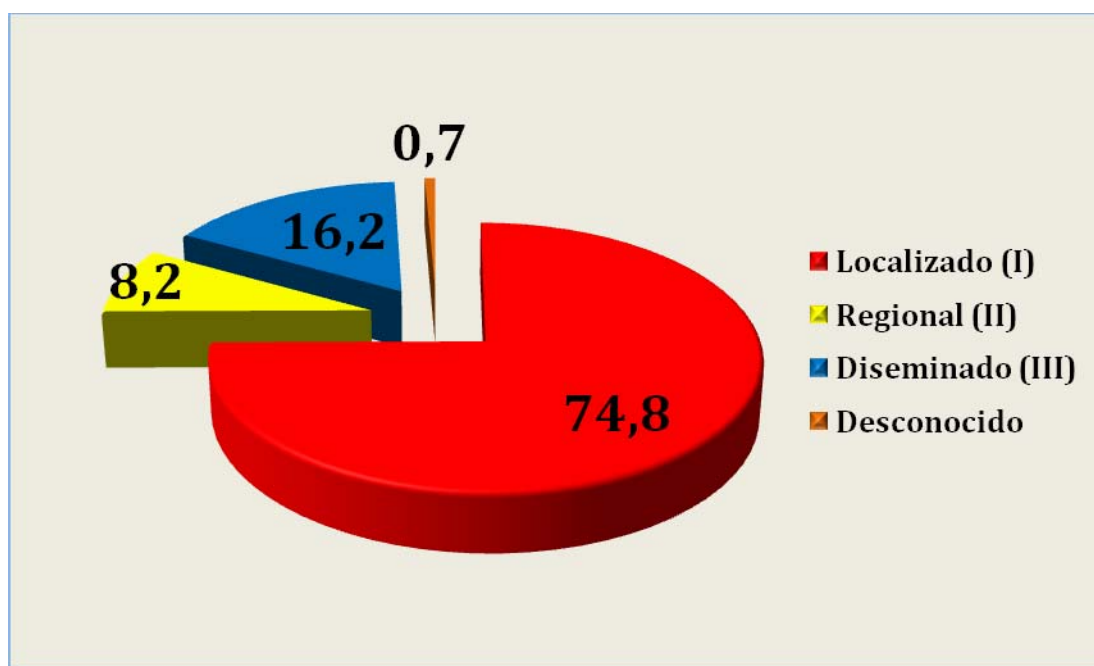


Gráfico 5: Distribución del cáncer testicular por extensión tumoral

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

TRATAMIENTOS REALIZADOS

Se han indicado una gran variedad de tratamientos, como puede verse en la tabla siguiente (Tabla 3):

Tabla 3: Distribución de la secuencia de tratamientos

Tipo de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	2	0,4
Cx	147	27,4
Rx	17	3,2
Qx	24	4,5
Paliativos	2	0,4
Cx+Cx	1	0,2
Cx+Rx	30	5,6
Cx+TMO	1	0,2
Cx+Qx	291	54,3
Cx+Hormonoterapia	1	0,2
Qx+Cx	4	0,7
Qx+Rx	1	0,2
Qx+TMO	1	0,2
Cx+Cx+Rx	1	0,2
Cx+Rx+Qx	2	0,4
Cx+Qx+Cx	1	0,2
Cx+Qx+Rx	4	0,7
Cx+Qx+Hormonoterapia	1	0,2
Cx+Hormonoterapia+Qx	1	0,2
Cx+Otros+Qx	1	0,2
Qx+Cx+Rx	1	0,2
Qx+Cx+Qx	1	0,2
Qx+Cx+Rx+TMO	1	0,2
Total	536	100

Cx: Cirugía; Rx: Radioterapia; Qx: Quimioterapia; TMO: Trasplante de médula ósea

La mayoría de nuestras neoplasias han sido tratadas con más de un gesto terapéutico, en concreto cirugía más quimioterapia, constituyendo esta secuencia el 54,3% de todos los tratamientos recibidos, seguida del tratamiento quirúrgico sólo (en régimen de monoterapia) que alcanzó el 27.4%, siguiéndole, ya de lejos, en frecuencia la cirugía asociada a la radioterapia (5,6%) y la quimioterapia sola (4,5%) (Gráfico 6).

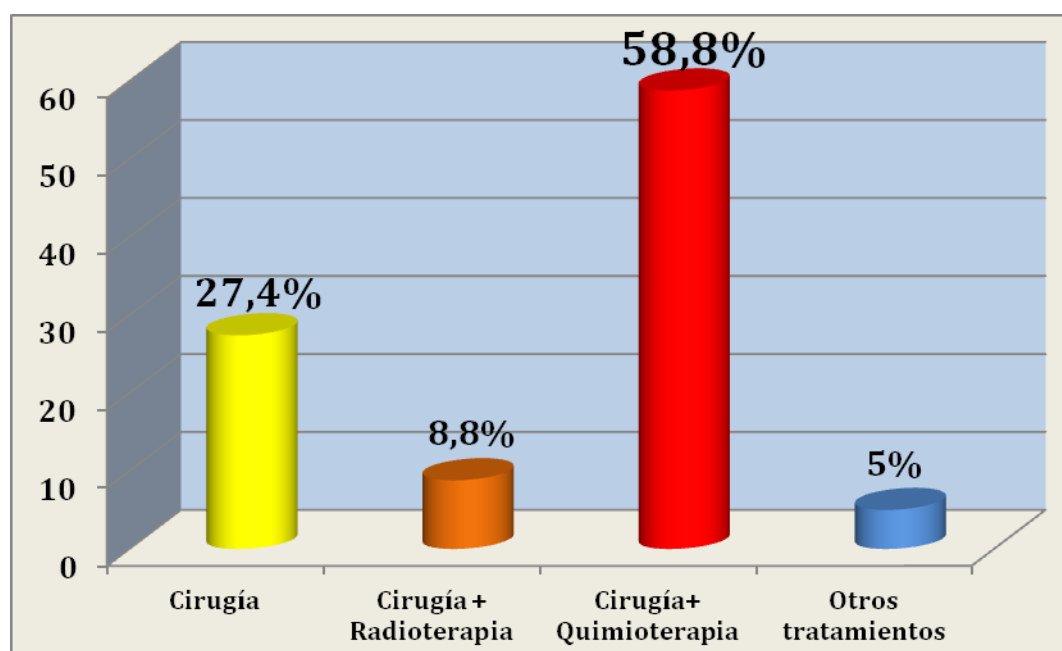


Gráfico 6: Distribución de los tratamientos más frecuentes

Por otra parte el 64,4% de los pacientes recibieron un tratamiento multidisciplinar. Al desagregar los tratamientos, comprobamos como el más indicado ha sido el tratamiento quirúrgico como monodisciplinar, sin embargo, la cirugía también se ha asociado, en el 67.6% de los casos, a otros gestos terapéuticos (con radioterapia en el 8.8% y con quimioterapia en el 58.8% de los casos).

En la siguiente tabla (Tabla 4) se especifica el número de tratamientos empleados solos o en combinación, sin especificar el tipo de terapia aplicada, pudiéndose

comprobar que en la mayoría de los casos (64%) se utilizaron más de un tipo de disciplinas (tratamiento multidisciplinar).

Tabla 4: Distribución en función del número de tratamientos aplicados

	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	2	0,4
Un solo tratamiento	190	35,4
Dos tratamientos	330	61,6
Tres tratamientos	13	2,4
Cuatro tratamientos	1	0,2
Total	536	100

DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La inmensa mayoría de nuestros pacientes (72.4%) recibieron tratamiento antes de los 40 días desde el diagnóstico (Gráfico 7).

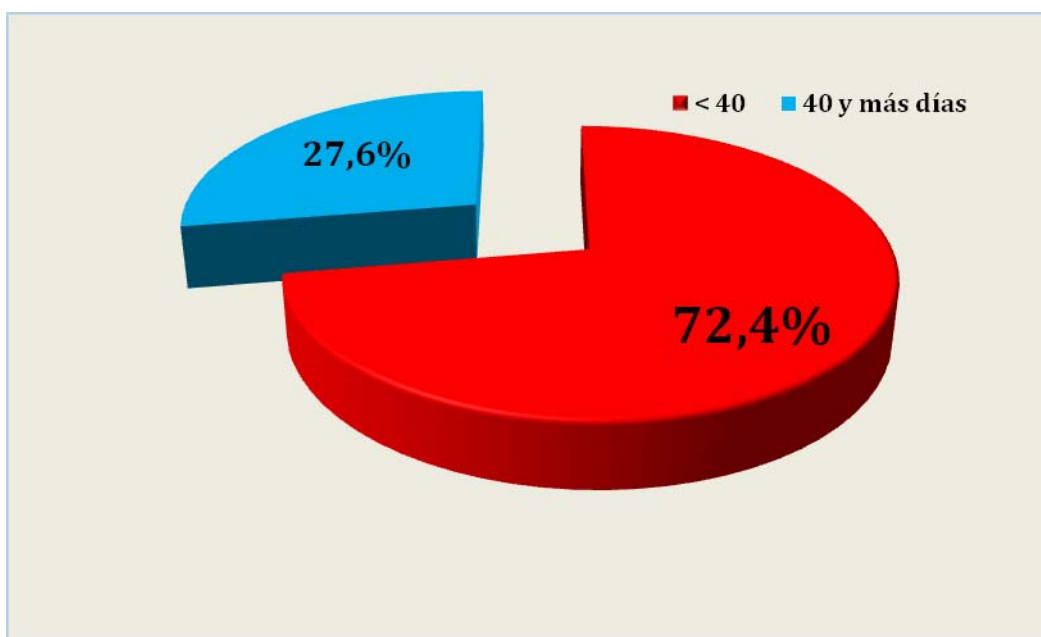


Gráfico 7: Demora en el inicio del tratamiento

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En nuestra serie hemos detectado sólo 5 “tumores primarios múltiples”, lo que representa el 0,9%, que si bien no es un número alarmante, en ocasiones puede influir en la supervivencia (Tabla 5).

Tabla 5: Distribución de Tumores Primarios Múltiples

	Frecuencia	Porcentaje
No	529	98,7%
Si	5	0,9%
Desconocido	2	0,4%

POSIBLES ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES DEL ESTUDIO

EDAD

EDAD E HISTOLOGÍA

En el grupo etario de menores de 34 años, la histología más frecuentemente diagnosticada ha sido los TCGNS con un porcentaje del 58,50%, representando los seminomas por su parte el 35,6% de todos los tumores en este grupo. Por el contrario, la histología más frecuentemente diagnosticada en el grupo etario de 34 o más años, ha sido el tumor seminomatoso, que representa el 62% de los casos, correspondiéndole a los TCGNS el 21,1% de los casos de este grupo. Las diferencias encontradas ha sido estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Gráfico 8).

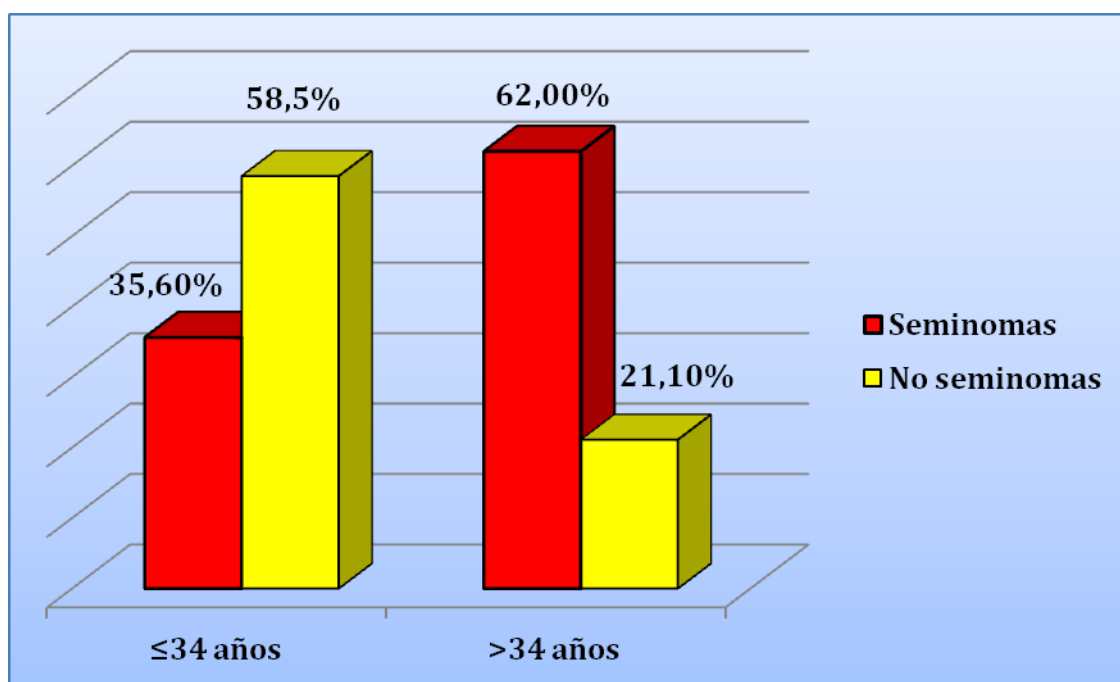


Gráfico 8: Edad media e Histología

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

En los dos grupos etarios, la extensión tumoral más habitual ha sido la de “localizada” siguiéndole en frecuencia la de “diseminada” y a pesar de las marcadas diferencias que se pueden observar, las mismas se han debido al azar ($p > 0.05$) (Gráfico 9).

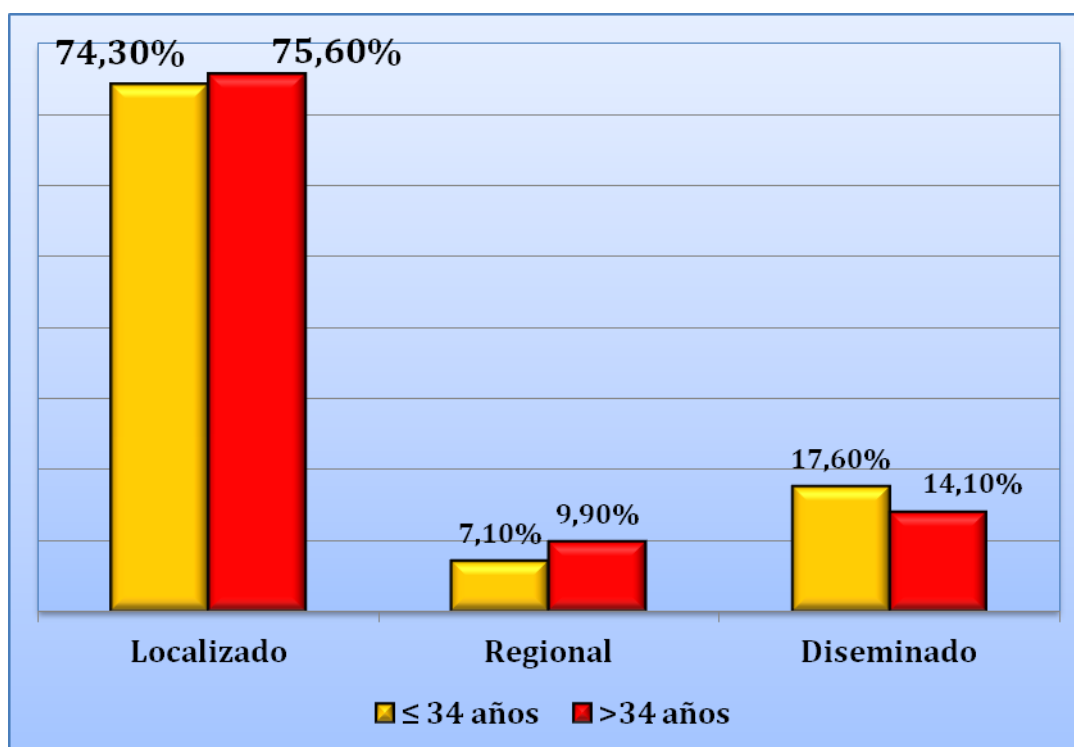


Gráfico 9: Edad media y extensión tumoral

EDAD Y TRATAMIENTOS

La asociación de cirugía más quimioterapia ha sido el tratamiento más indicado, seguido del tratamiento quirúrgico sólo, y en ambos casos las diferencias encontradas han sido cuasi estadísticamente significativas ($p = 0.53$) a favor del grupo etario de menores de 34 años (Gráfico 10).

Este resultado hay que valorarlo con cierta cautela por dos razones; de una parte que se “podría” considerar como significativo, sin embargo la estadística nos pone el corsé, si ahora pensamos que ya existen autores que admiten hasta un 10% de

error, y la segunda razón reside en que estos tumores son más usuales entre los menores de 34 años.

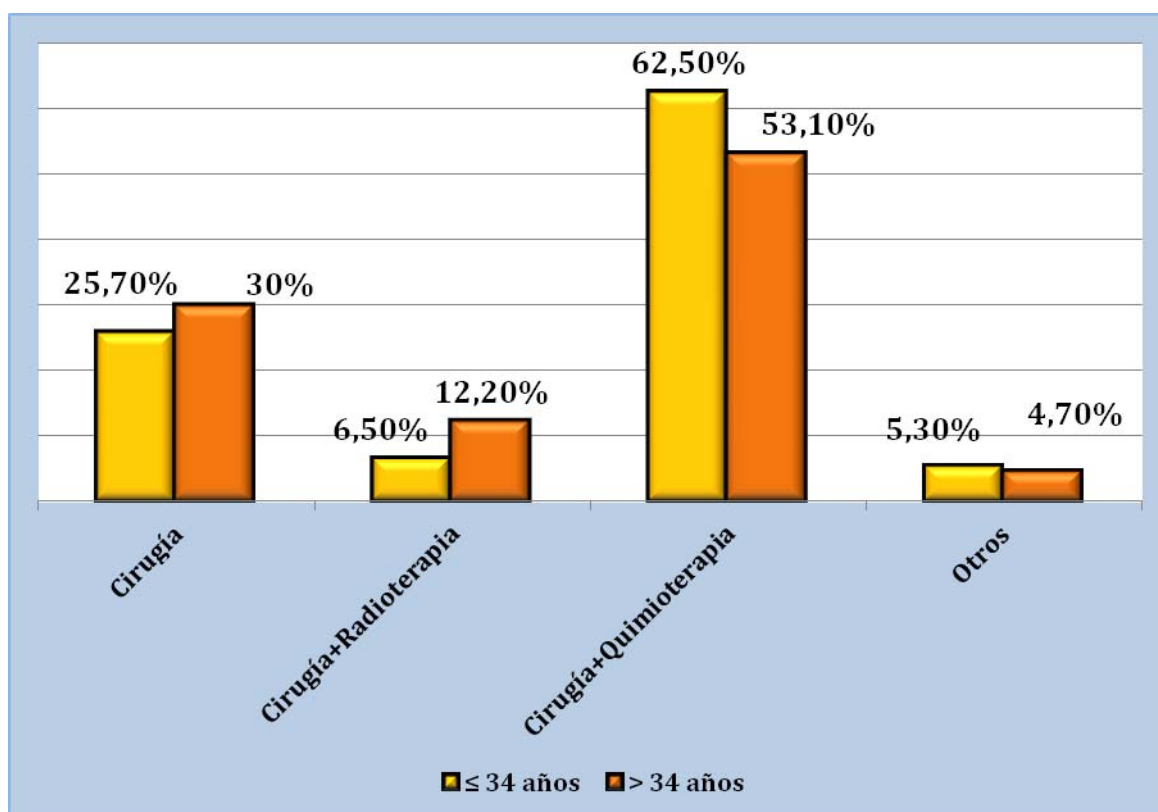


Gráfico 10: Edad media y tratamientos

EDAD Y DEMORA

Por los motivos ya especificado en Sujetos y Métodos hemos estudiado el tiempo de demora en el tratamiento en < de 40 días y 40 días o más.

Al estudiar la asociación entre esta variable y la edad en nuestra población observamos que se han atendido dentro de los primeros 40 días al 75% de los menores de 34 años y al 68% de los mayores de esta edad, sin embargo estas diferencias se han debido al azar ($p > 0.05$) (Gráfico 11).

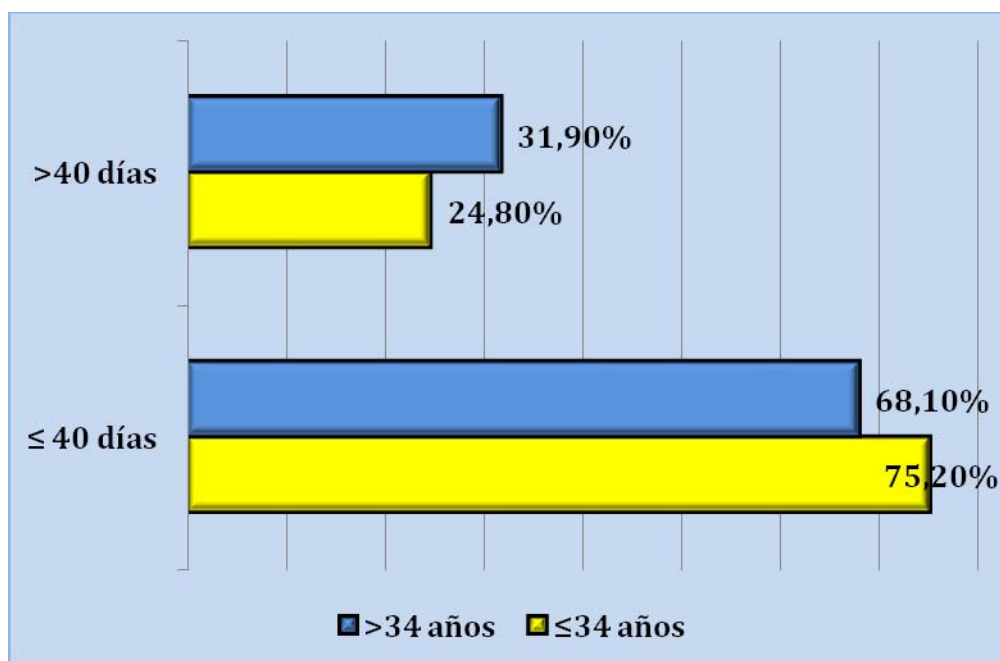


Gráfico 11: Edad media y demora

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Presentamos los resultados encontrados y lo comentamos (aunque en números absolutos sólo se han detectado a 5 pacientes en esta situación) porque, en ocasiones estos tumores pueden influir decisivamente en la supervivencia del paciente. En el grupo etario igual y/o inferior a 34 años el porcentaje de TPM fue del 0,6% vs el 1,4% en el grupo de pacientes con más de 34 años, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,337$) (Tabla 6).

Tabla 6: Edad media y Tumores Primarios Múltiples

	TPM			Total
	No	Si	Desconocido	
≤34 años	319	2	2	323
	98,8%	0,6%	0,6%	100%
>34 años	210	3	0	213
	98,6%	1,4%	0%	100%
Total	529	5	2	536
	98,7%	0,9%	0,4%	100%

HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La frecuencia de presentación de la extensión tumoral predominante ha sido la “localizada” en las tres situaciones de seminomas, no seminomas y otras tumoraciones, lo que justifica que las diferencias encontradas sean estadísticamente significativas ($p<0.001$) (Gráfico 12).

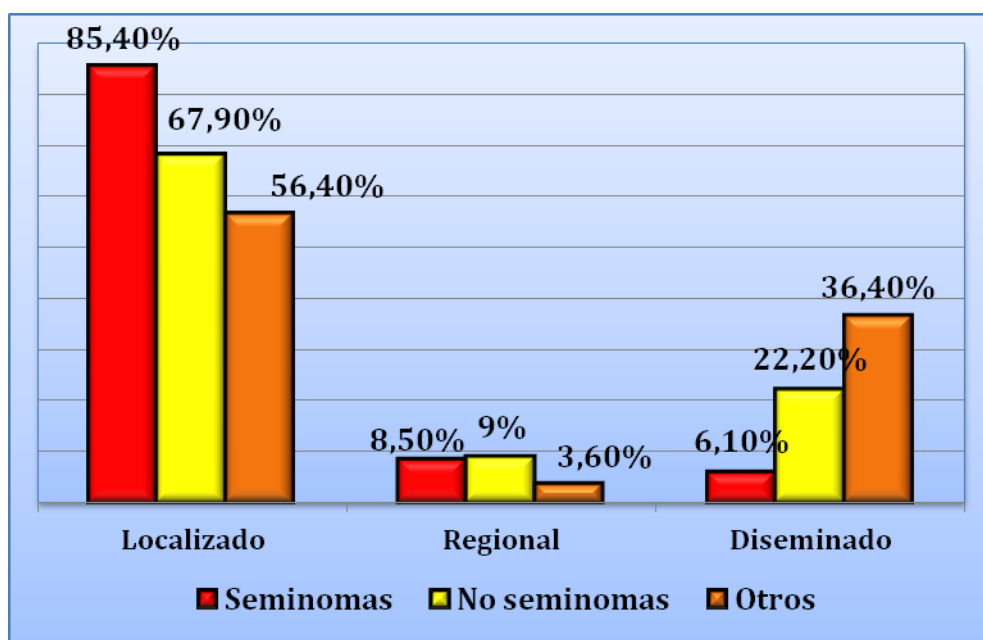


Gráfico 12: Histología y Extensión tumoral

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS

Las diferencias encontradas al analizar los distintos grupos histológicos con los distintos tipos de tratamientos son estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Dentro de los tratamientos, el más indicado para las tres histologías analizadas ha sido la asociación de cirugía y quimioterapia. Le sigue en frecuencia para las tres histologías también, el tratamiento quirúrgico en régimen de monoterapia y por último cabe reseñar la mayor frecuencia en el empleo de la asociación de cirugía y radioterapia en el caso de los tumores seminomatosos (16,6%) con respecto a los otros dos grupos histológicos (0,9% en el caso de los TCGNS y 7,3% en el grupo de otros tumores) (Gráfico 13).

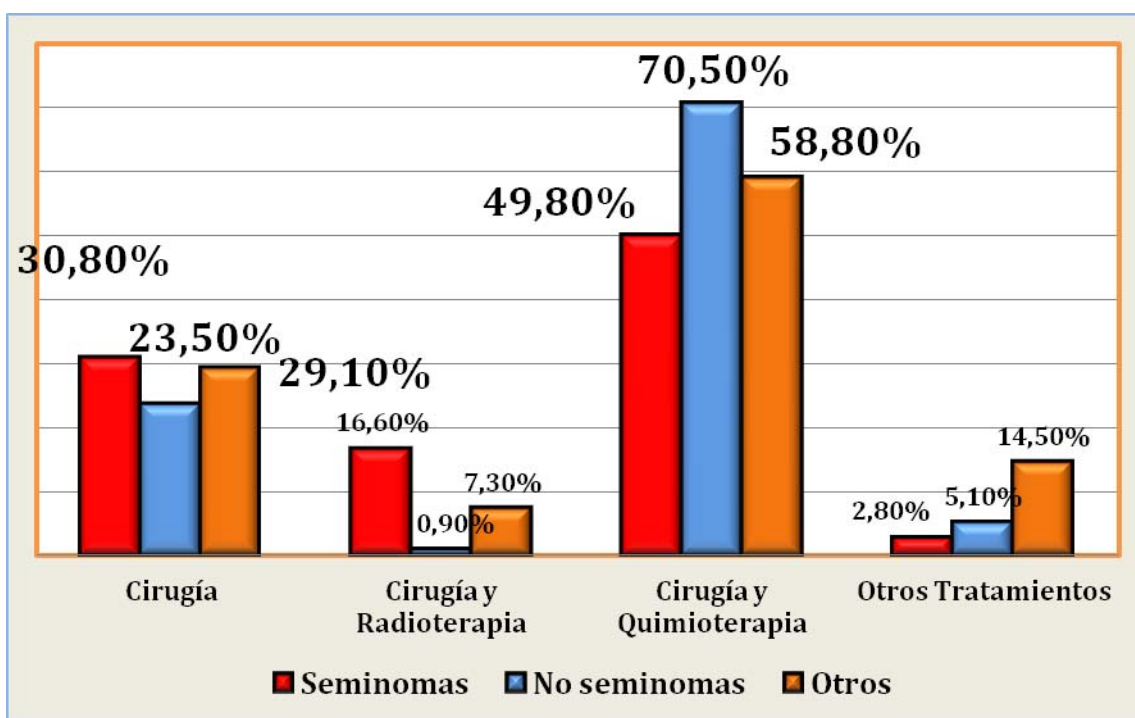


Gráfico 13: Histología y Tratamientos

HISTOLOGÍA Y DEMORA

Las tres formas histológicas presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la demora desde diagnóstico a tratamiento en el sentido de haber sido atendidas antes de los 40 días ($p < 0.001$) (Gráfico 14).

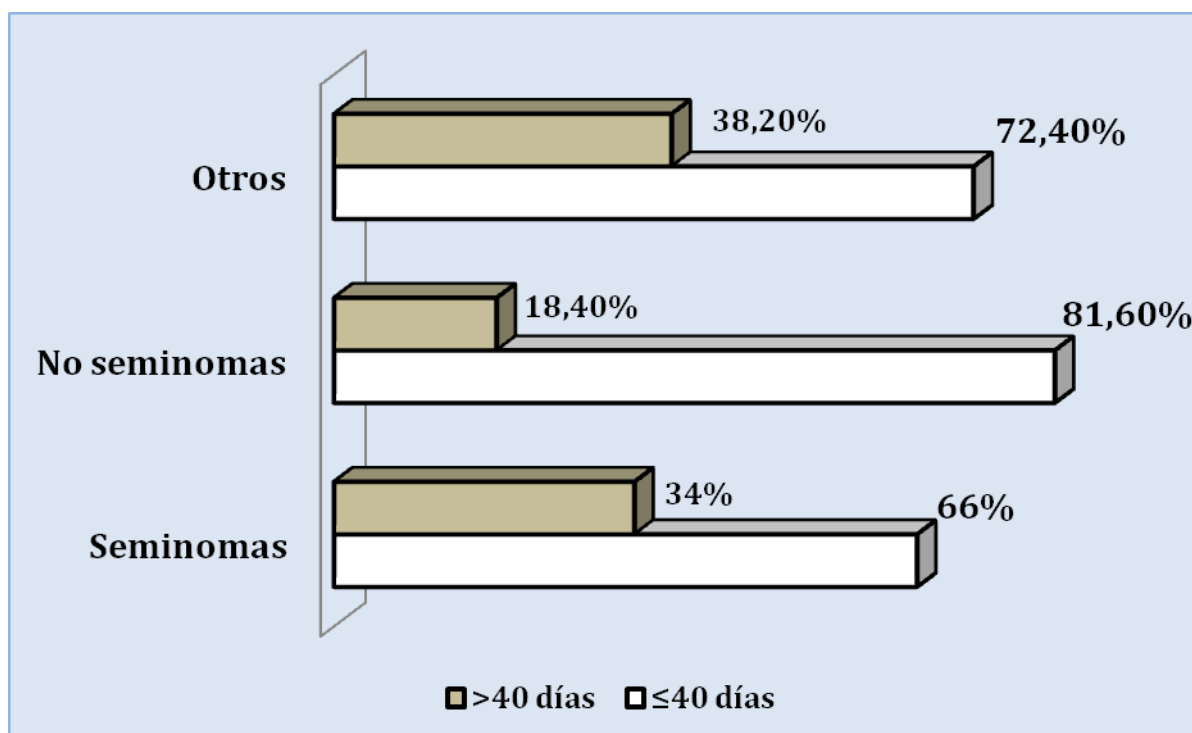


Gráfico 14: Histología y Demora en el tratamiento

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De los 5 TPM encontrados en nuestra serie, la histología que más se asocia a ellos es el grupo de los seminomas, con 4 casos (1,6%), sin embargo no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables ($p > 0.05$) (Tabla 7).

Tabla 7: Histología y Tumores primarios múltiples

	No TPM	Si TPM	Desconocido	Total
Seminomas	241	4	2	247
	97,6%	1,6%	0,8%	100,0%
No seminomas	233	1	0	234
	99,6%	0,4%	0%	100,0%
Otros	55	0	0	55
	100%	0%	0%	100%
Total	529	5	2	536
	98,7%	0,9%	0,4%	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS

En los tres estadios (localizado, regional y diseminado), el tratamiento que más frecuentemente se ha practicado ha sido la combinación entre cirugía y quimioterapia, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Gráfico 15).

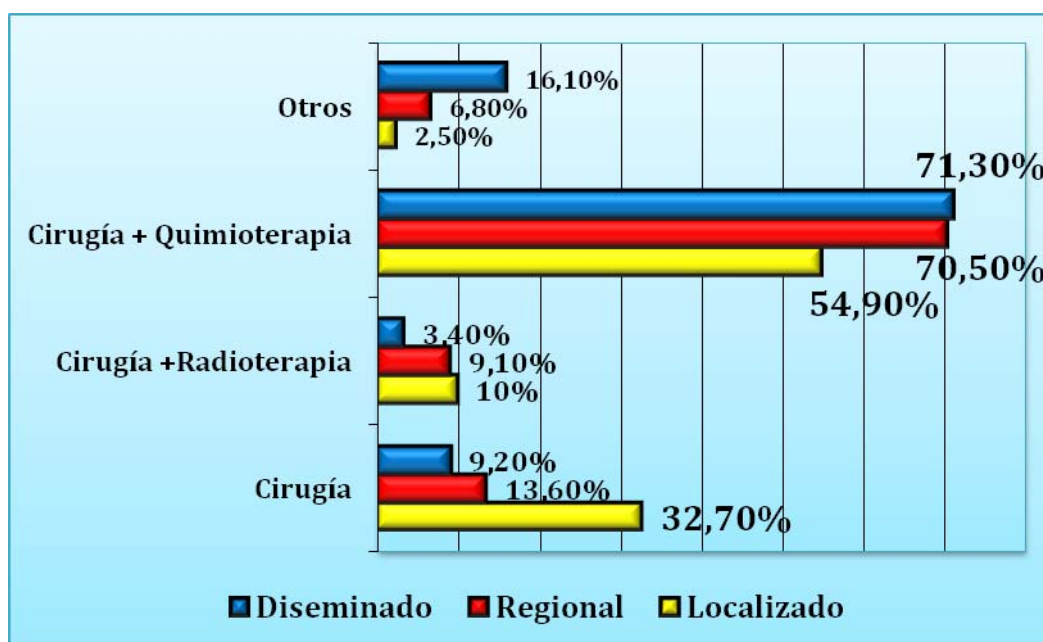


Gráfico 15: Extensión tumoral y Tratamientos

Por su parte, en el grupo de los seminomas, el tratamiento que más frecuentemente se ha practicado en los tres estadios ha sido también la combinación entre cirugía y quimioterapia, siendo en el estadio “regional” en donde más se emplea dicha secuencia (Tabla 8).

Tabla 8: Extensión tumoral y tratamientos en el grupo histológico de los seminomas

	Cirugía	Cx + Rx	Cx + Qx	Otros
Localizado	33%	17,50%	47,40%	2,50%
Regional	14%	19%	67%	6,80%
Diseminado	27%	0%	60%	16,10%

En el caso de los TCGNS ocurre lo mismo; el tratamiento más utilizado en todos los estadios es la asociación de cirugía y quimioterapia, observándose que esta circunstancia es más frecuente en los estadios “diseminado” (76,9%) y “regional” (76,2%) (Tabla 9).

Tabla 9: Extensión tumoral y tratamientos en el grupo histológico de los TCGNS

	Cirugía	Cx + Rx	Cx + Qx	Otros
Localizado	30,2%	0%	67,9%	1,9%
Regional	14,4%	0%	76,2%	9,5%
Diseminado	5,8%	3,8%	76,9%	13,5%

EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

Al analizar estas dos variables, se encuentra que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre ellas. En los tres estadios, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 40 días (Tabla 10).

Tabla 10: Extensión tumoral y demora en el tratamiento

	≤40 días	>40 días
Localizado	74,80%	25,20%
Regional	70,50%	29,50%
Diseminado	62,10%	37,90%

EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Si relacionamos la extensión tumoral con los TPM, las diferencias encontradas se han debido al azar ($p > 0.05$). De los 5 TPM encontrados en nuestra serie, 4 de ellos (80%) se encontraron en el estadio de “localizado” y 1 (20%) en el estadio “diseminado” del tumor testicular correspondiente (Tabla 11).

Tabla 11: Extensión tumoral y Tumores primarios múltiples

	No TPM	Sí TPM	Desconocido	Total
Localizado	395	4	2	401
	98,5%	1%	0,5%	100%
Regional	44	0	0	44
	100%	0%	0%	100%
Diseminado	86	1	0	87
	98,9%	1,1%	0%	100%
Desconocido	4	0	0	4
	100%	0%	0%	100%
Total	529	5	2	536
	98,7%	0,9%	0,4%	100%

DEMORA EN EL TRATAMIENTO

DEMORA Y TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico solo (orquiectomía radical) y la cirugía asociada a la quimioterapia, fueron los tratamientos más frecuentemente realizados durante los primeros 40 días desde el diagnóstico, que son las que establecen las diferencias, siendo éstas estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

En el caso de la asociación entre la cirugía y la radioterapia, antes y después de los 40 días desde el diagnóstico, el porcentaje fue prácticamente el mismo (Gráfico 16).

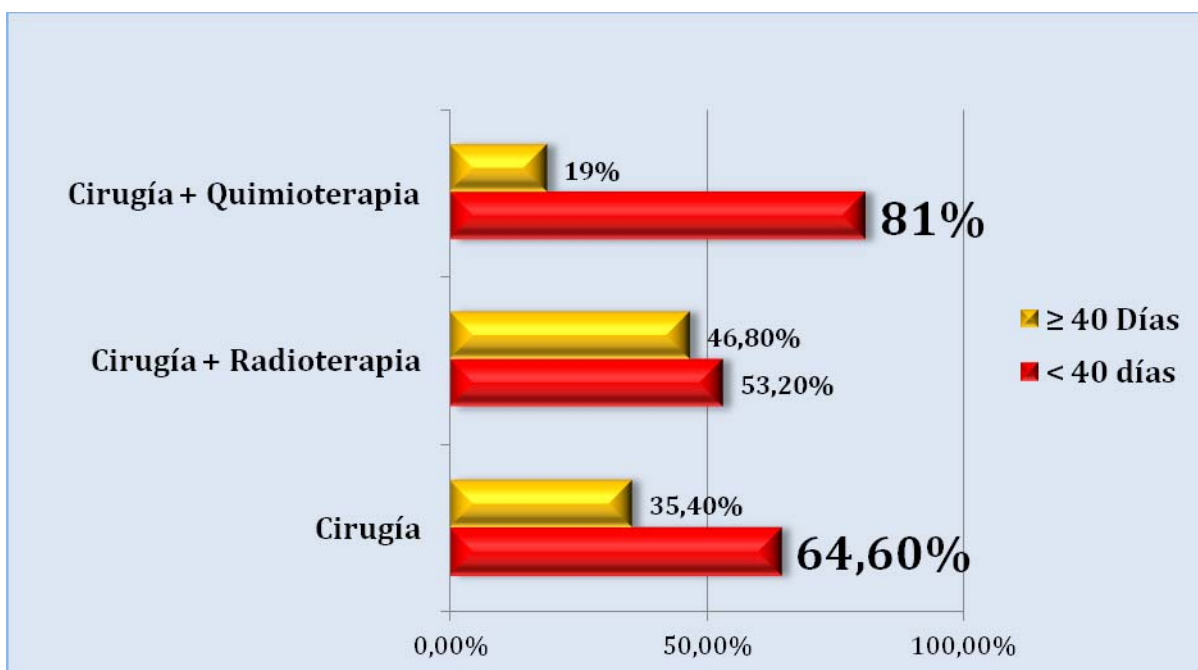


Gráfico 16: Demora y Secuencia de tratamientos

DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Las diferencias observadas al relacionar los tumores primarios múltiples con la demora al inicio del tratamiento pueden deberse al azar ($p > 0,05$).

Del total de tumores primarios múltiples, el 0,8% tienen una demora al inicio de tratamiento menor de 40 días vs. el 1,4% cuya demora supera los 40 días (Tabla 12).

Tabla 12: Demora y Tumores primarios múltiples

	≤ 40 Días	≥ 40 Días	Total
No TPM	383	146	529
	98,7%	98,6%	98,7%
Sí TPM	3	2	5
	0,8%	1,4%	0,9%
Desconocidos	2	0	2
	0,5%	0%	0,4%
Total	388	148	536
	100%	100%	100%

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES Y TRATAMIENTOS

Al relacionar el tratamiento efectuado con la presencia de TPM se observa que las diferencias encontradas se han debido al azar ($p>0.05$) (Tabla 13).

Tabla 13: Tumores primarios múltiples y tratamientos

	No TPM	Sí TPM	Desconocido	Total
Cirugía	144	3	0	147
	98,0%	2,0%	0%	100,0%
Cirugía + Radioterapia	47	0	0	47
	100,0%	0%	0%	100,0%
Cirugía + Quimioterapia	311	2	2	315
	98,7%	0,6%	0,6%	100,0%
Otros	27	0	0	27
	100,0%	0%	0%	100,0%

	No TPM	Sí TPM	Desconocido	Total
Total	529	5	2	536
	98,7%	0,9%	0,4%	100,0%

CAUSA DE MUERTE

No parece coherente que al abordar la mortalidad por un determinado proceso se contemple al mismo tiempo el número y porcentaje de individuos que permanecen vivos, pero nos resulta muy demostrativo, toda vez que una de las partes de nuestro trabajo se ocupa de la “supervivencia específica”, es decir aquella que se obtiene tras haber analizado la mortalidad por causa específica, en este caso por progresión del tumor.

Durante el periodo de estudio se han mantenido vivos 470 pacientes diagnosticados de cáncer de testículo y han fallecido 44 (8,6%), hay que hacer constar en este punto que hay 22 pacientes (4,1%) de los que desconocemos su status vital al final del periodo de estudio y que agrupamos bajo el epígrafe de “desconocidos”.

Las causas de muerte se distribuyen de la siguiente forma: 33 casos fallecen por progresión de la neoplasia, 3 casos por complicaciones clínicas y 8 por causas no relacionadas con el tumor (Gráfico 17).

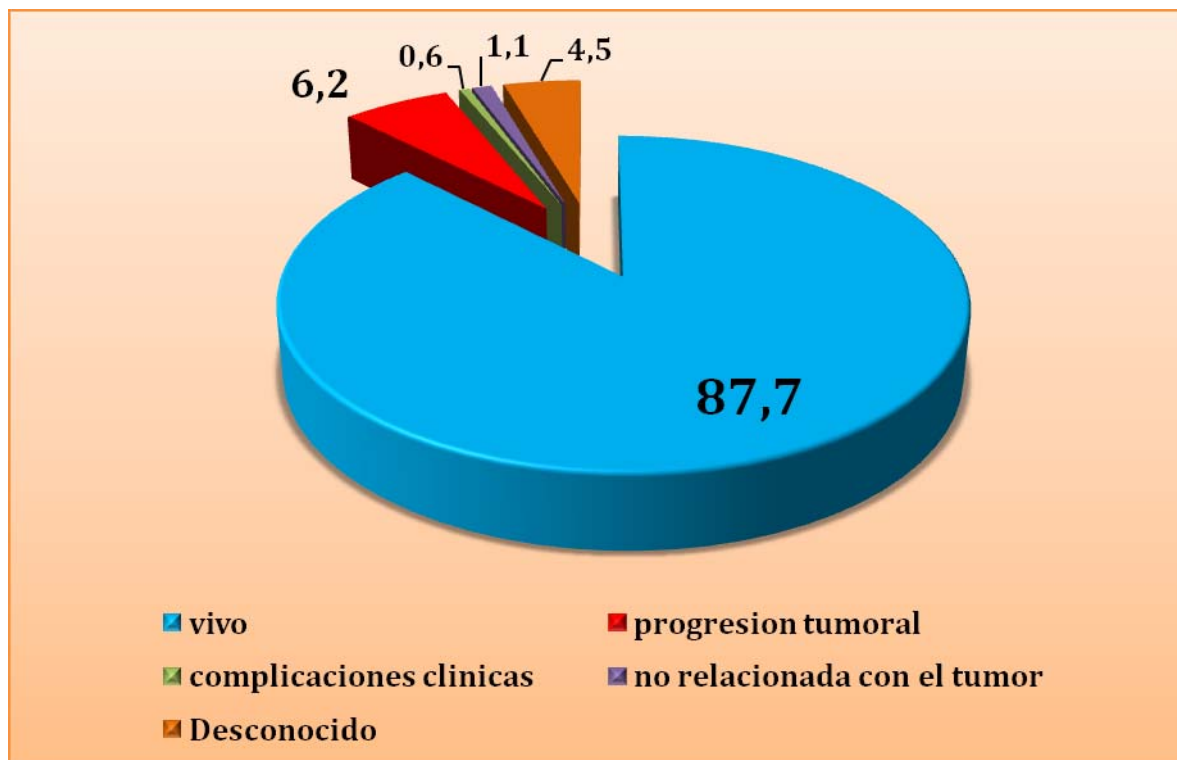


Gráfico 17: Causa de muerte en %

CAUSA DE MUERTE POR QUINQUENIOS ESTUDIADOS

Del análisis de la mortalidad a lo largo de los diferentes quinquenios merece la pena resaltar un descenso muy marcado en la mortalidad a partir del segundo quinquenio pasando de un 25,8% de fallecidos en el primer quinquenio (1991-1995) a un 8,6% en el segundo quinquenio (1996-2000).

Durante los dos ultimos quinquenios la mortalidad se ha mantenido más o menos constante. Obviamente las diferencias encontradas no son debidas al azar ($p < 0.05$) (Gráfico 18).

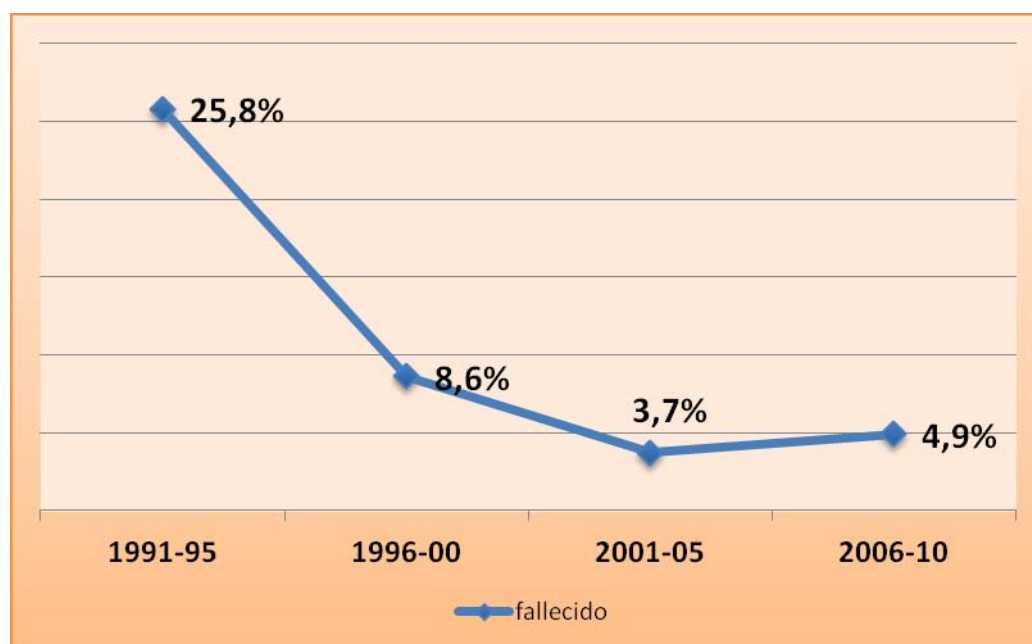


Gráfico 18: Distribución de la mortalidad por quinquenios

Las causas responsables de la muerte por quinquenios son fundamentalmente debidas a las complicaciones clínicas y a la progresión tumoral, siendo bastante menor el número de muertes consecuentes a las no relacionadas con el tumor.

Al estudiar detenidamente el Gráfico 19 se observa que el número de casos que fallecen como consecuencia de las complicaciones clínicas, aparecen en el cuarto y quinto quinquenio, si bien en números absolutos no son muy importantes (1 y 2 casos respectivamente en los dos últimos quinquenios). Por su parte, las causas debidas a la progresión tumoral mantienen una línea más plana, con un porcentaje muy constante y con números en términos absolutos mayores que para el resto de las causas (8, 8, 5 y 12 casos respectivamente).

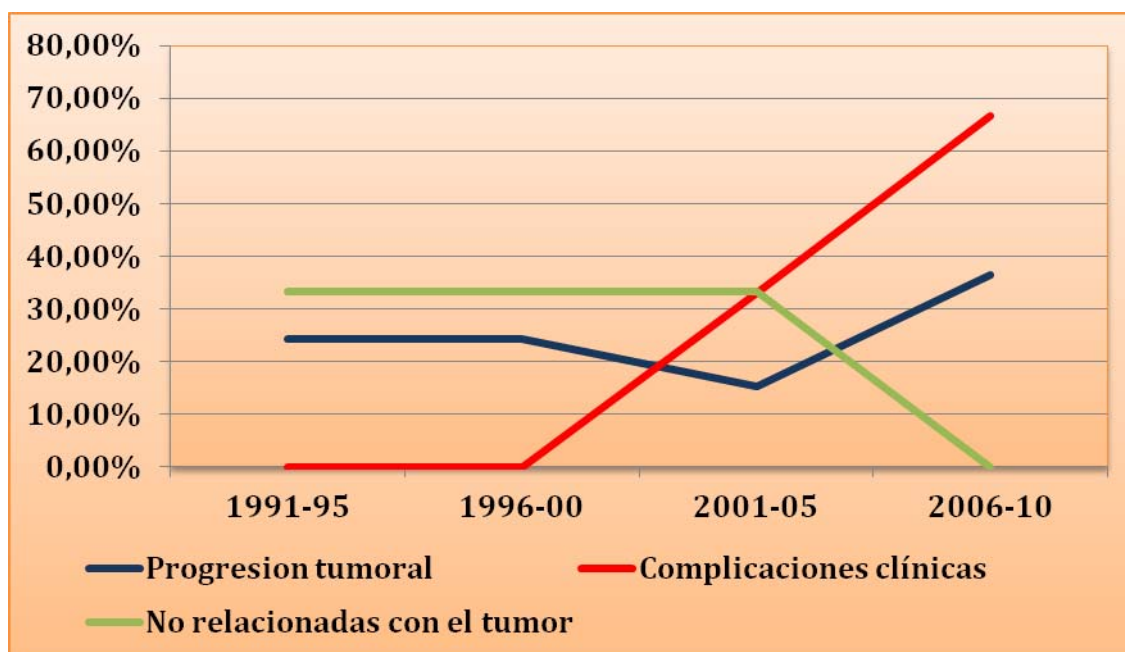


Gráfico 19: Causa de muerte por quinquenio

CAUSA DE MUERTE Y ASOCIACIÓN CON OTRAS VARIABLES

CAUSA DE MUERTE Y EDAD (< 34 AÑOS Y ≥ 34 AÑOS)

Como se observa en la Tabla 14, del total de sujetos que permanecen vivos al final del periodo de estudio el 63,4% tiene menos de 34 años. Ahora bien si observamos los sujetos que fallecen por progresión tumoral, el 66,7% tiene 34 o más años, siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Tabla 14: Causa de muerte y edad

	≤34 años	>34 años
Vivos	298	172
	63,4%	36,6%
Progresión tumoral	11	22
	33,3%	66,7%
Complicaciones clínicas	0	3
	0%	100%
No relacionadas con el tumor	2	6
	25%	75%
Desconocidos	11	11
	50%	50%

CAUSA DE MUERTE E HISTOLOGÍA

La mortalidad ha sido mayor a favor de las neoplasias que hemos clasificado como “otros tumores” (34%) seguidas de los TCGNS (7,6%). Conviene resaltar que en el epígrafe “otros tumores” se han recogido tipos histológicos como adenocarcinoma, liposarcomas y rabdomiosarcoma entre otros, tumoraciones que por otra parte conllevan un elevado riesgo de muerte. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p<0.05$). En este análisis no se han tenido en cuenta aquellos sujetos en los que desconocemos su estatus vital (Tabla 15).

Tabla 15: Muerte e histología

		Fallecidos	Vivos	Total
Seminomas	Recuento	11	228	234
	%	4,6%	95,4%	100,0%
No seminomas	Recuento	17	206	222
	%	7,6%	92,4%	100,0%
Otros	Recuento	16	36	47
	%	34%	69,2%	100,0%

En relación a la causa de muerte se observa que los sujetos que fallecen por progresión tumoral el 48,5% presentaron un TCGNS frente aun 18,2% que presentaron un seminoma; el 33,3% presentaron “otros tumores” (Gráfico 20).

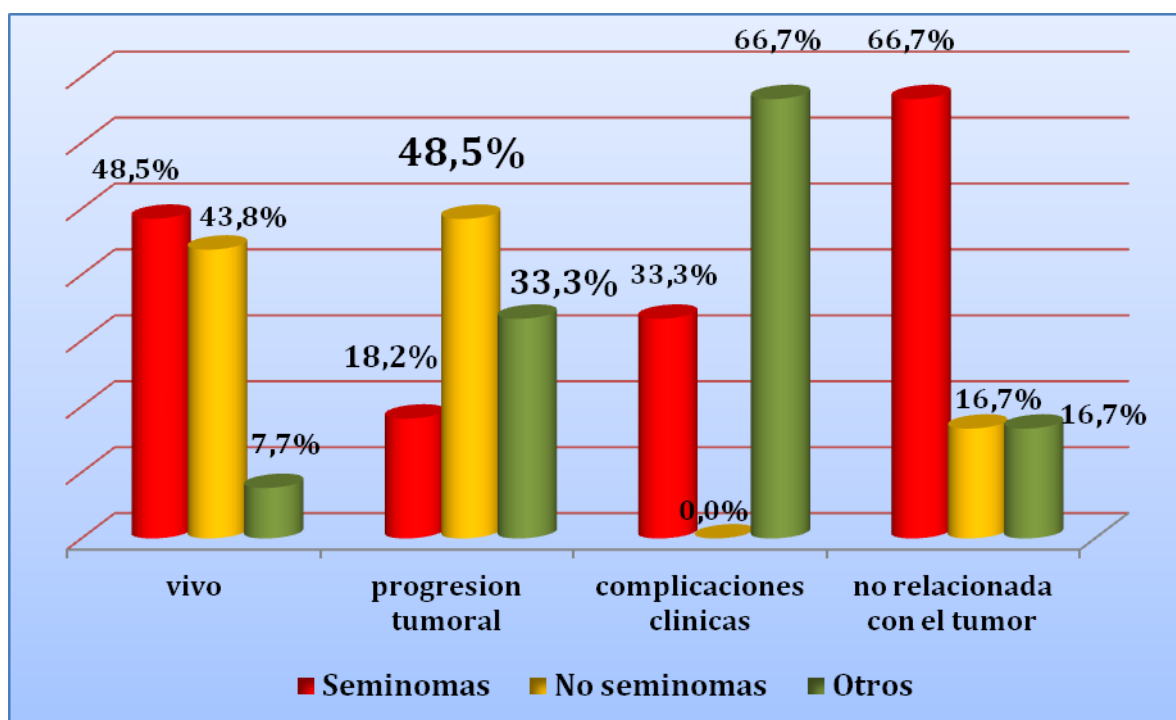


Gráfico 20: Causa de muerte e histología

CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN

Al finalizar el estudio, de los 401 sujetos que presentaban un tumor en estadio “localizado”, permanecen vivos el 92,5% y fallecen por progresión tumoral el 2 %, mientras que los que presentaban un extensión “regional” (44) y “diseminada” (87) permanecen vivos el 88,6 % y el 66,7% respectivamente, falleciendo por progresión tumoral el 4,5% de los regionales y el 26,4% de los diseminados. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$) a favor de la “extensión diseminada” (Gráfico 21).

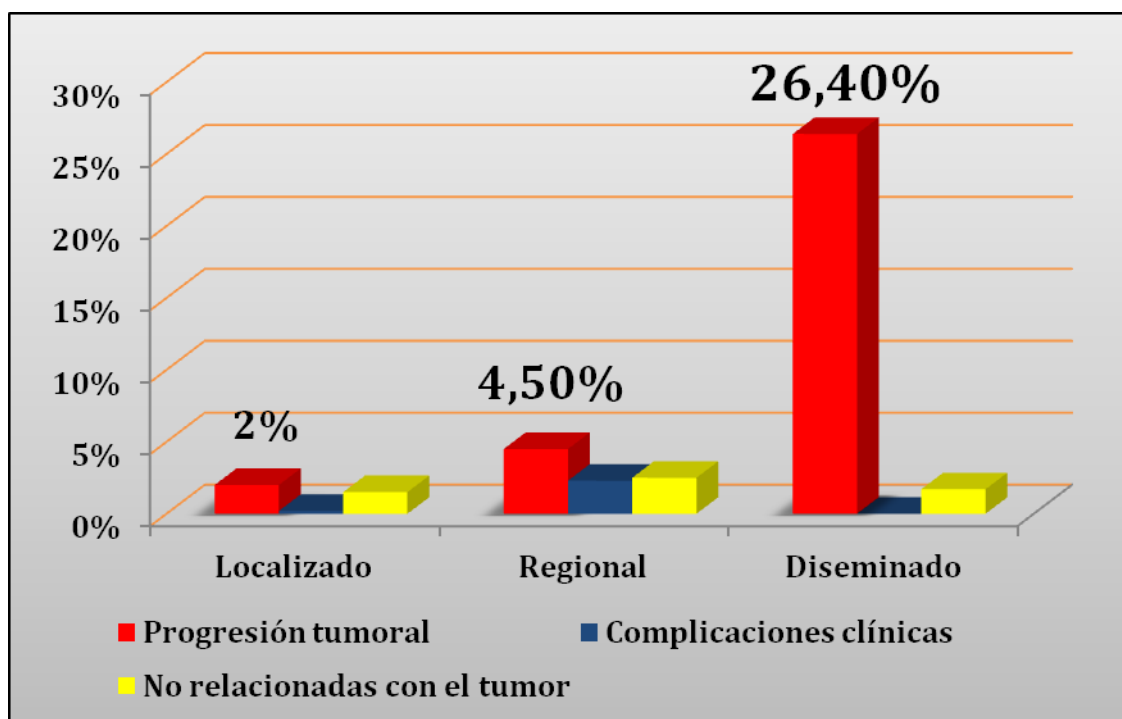


Gráfico 21: Causa de muerte y extensión

CAUSA DE MUERTE Y TRATAMIENTOS

La mayor mortalidad la ha presentado el gesto terapéutico “otros tratamientos” (24%) seguido de la secuencia cirugía más quimioterapia, si bien estas diferencias no han sido estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Tabla 16).

Tabla 16: Causa de muerte y tratamientos

		Fallecidos	Vivos	Total
Cx	Recuento	9	134	143
	%	6,3%	93,7%	100,0%
Cx+Rx	Recuento	3	43	46
	%	6,5%	93,5%	100,0%
Cx+Qx	Recuento	26	274	300
	%	8,7%	91,3%	100,0%
Otros tratamientos	Recuento	6	19	25
	%	24,0%	76,0%	100,0%
Total	Recuento	44	470	514

El gesto quirúrgico solo, (sin ningún otro tratamiento neoadyuvante o adyuvante), ha sido el que ha proporcionado la mortalidad por progresión tumoral más baja (2%) con respecto al resto de las actitudes terapéuticas adoptadas. A priori, llama la atención una mortalidad mayor del 50% cuando el tratamiento quirúrgico se asocia a la quimioterapia, pero hay dos razones que bien pudieran justificar el hallazgo, de una parte que ha sido el más empleado (en 315 pacientes) y de otra es que si el clínico ha indicado los dos gestos terapéuticos, lo más probable es que haya obedecido a las características del tumor en el sentido de sospechar un grado mayor de malignidad y un estadio más avanzado. Destacar también la elevada mortalidad por progresión tumoral en “otros tratamientos” pero hay que tener en

cuenta que de los 19 casos 14 presentaban un tumor diseminado. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (Gráfico 22).

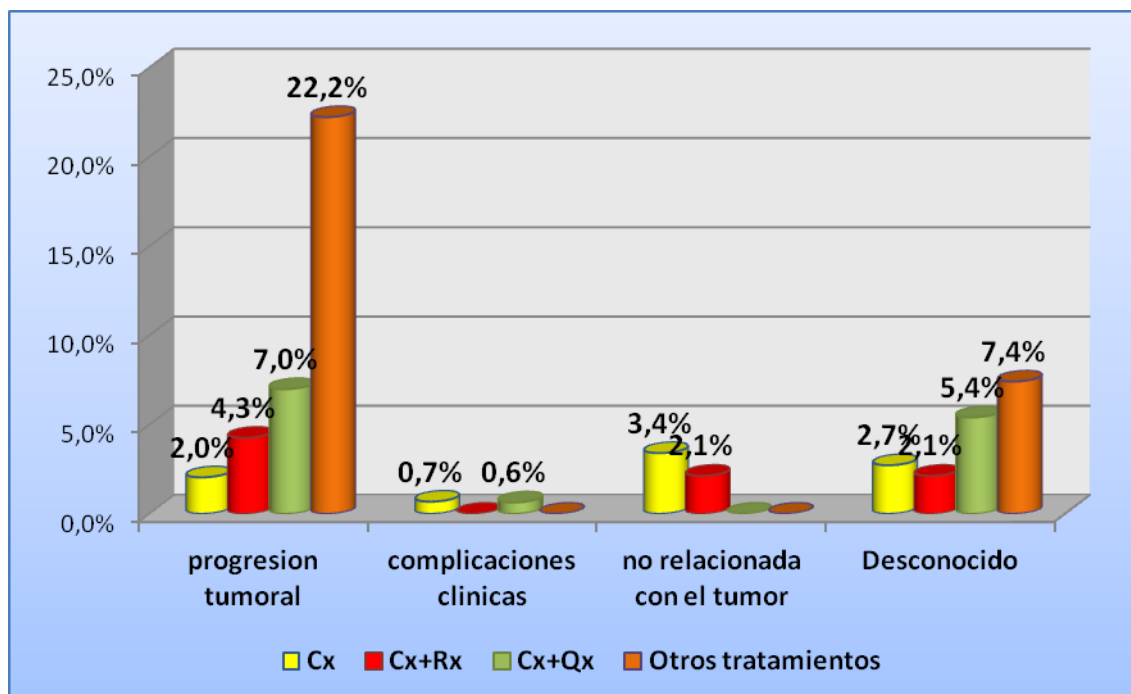


Gráfico 22; Causa de muerte y tratamientos

CAUSA DE MUERTE Y DEMORA

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la demora en el tratamiento (<40 o ≥ 40 días) y la mortalidad (Tabla 17).

Tabla 17: Causa de muerte y demora

		Fallecidos	Vivos	Total
<40	Recuento	28	347	375
	%	7,5%	92,5%	100,0%
40 y más días	Recuento	16	123	139
	%	11,5%	88,5%	100,0%
Total	Recuento	44	470	514

La muerte por progresión tumoral ha sido la causa más frecuente de muerte tanto en los sujetos tratados antes de los 40 días como en los tratados a los 40 o más días, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.016$).

CAUSA DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En nuestra serie se contabilizan 5 pacientes con TPM, de los cuales 4 permanecían vivos al final del estudio y sólo uno fallece por progresión tumoral. A pesar de las diferencias que se pueden observar tanto en lo referente a individuos que permanecen vivos como en los fallecidos éstas no han sido estadísticamente significativas ($p > 0.05$) (Tabla 18).

Tabla 18: Causa de muerte y Tumores primarios múltiples

	No TPM	Sí TPM	Desconocido	Total
Vivos	464	4	2	470
	87,7%	80%	100%	87,7%
Progresión tumoral	32	1	0	33
	6%	20%	0%	6,2%
Complicaciones Clínicas	3	0	0	3
	0,6%	0%	0%	0,6%
No relacionadas con el tumor	8	0	0	8
	1,1%	0%	0%	1,1%
Desconocidas	22	0	0	22
	4,5%	0%	0%	4,5%
Total	529	5	2	536
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

A partir de este momento siempre nos referiremos a los fallecidos por causa de progresión del tumor y no a otras posibles causas, por lo tanto la supervivencia que calcularemos será una supervivencia específica. El total de sujetos estudiados ha sido 501, de ellos han fallecido por progresión tumoral 33 y el resto permanecen vivos al finalizar el estudio.

Tabla 19: Supervivencia específica

Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
5020,530	al año	97
	cinco años	93
	diez años	85

La supervivencia al año ha sido del 97% y a los cinco años del 93%; en conjunto se ha mantenido por encima del 90% hasta el séptimo año, para ir luego disminuyendo hasta llegar al 85% al año décimo. Es pues una excelente supervivencia (Tabla 19).

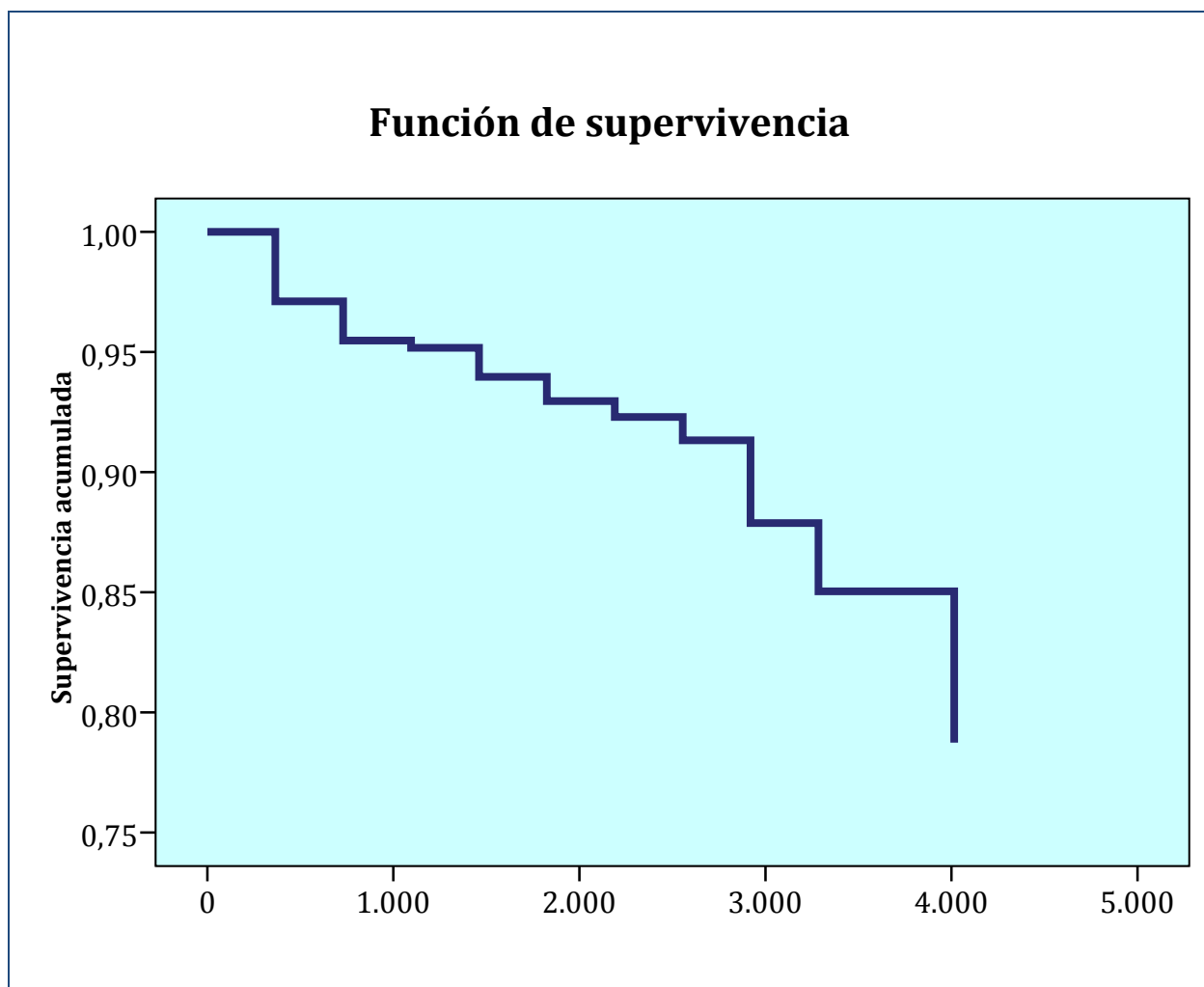


Gráfico 23: Curva de supervivencia específica global

Como era de esperar la curva no presenta el clásico “hachazo” que tienen otras neoplasias debido a que la mortalidad es muy elevada dentro del primer año; por otra parte merece la pena comentar como hasta prácticamente los 4.000 días (11 años) la curva presenta un perfil con muy poca pendiente y el “hachazo” encontrado en este año 11 obedece a que sólo entran en ese intervalo 8 sujetos, de los cuales uno se pierde pero no muere y algo parecido sucede en los intervalos siguientes (Gráfico 23).

SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

La esperanza de vida mayor se ha correspondido con el quinquenio 2.001-05 ($p < 0.05$) de manera que la supervivencia específica es del 98%, 97% y 95% al año, cinco años y diez años respectivamente. Como ya se ha comentado anteriormente, es una supervivencia excelente también en este caso, ya que salvo lógicamente durante el primer quinquenio cuyas cifras son algo menores, posteriormente mejoran progresivamente hasta quedar estabilizadas en el último quinquenio (2006-2010) (Tabla 20) (Gráfico 24).

Tabla 20: Supervivencia a lo largo del periodo de estudio

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
1991-1995	4354,628	al año	94
		cinco años	77
		diez años	69
1996-2000	4458,491	al año	98
		cinco años	93
		diez años	84
2001-2005	5115,451	al año	98
		cinco años	97
		diez años	95
2006-2010	3717,076	al año	97
		cinco años	94
		diez años	94

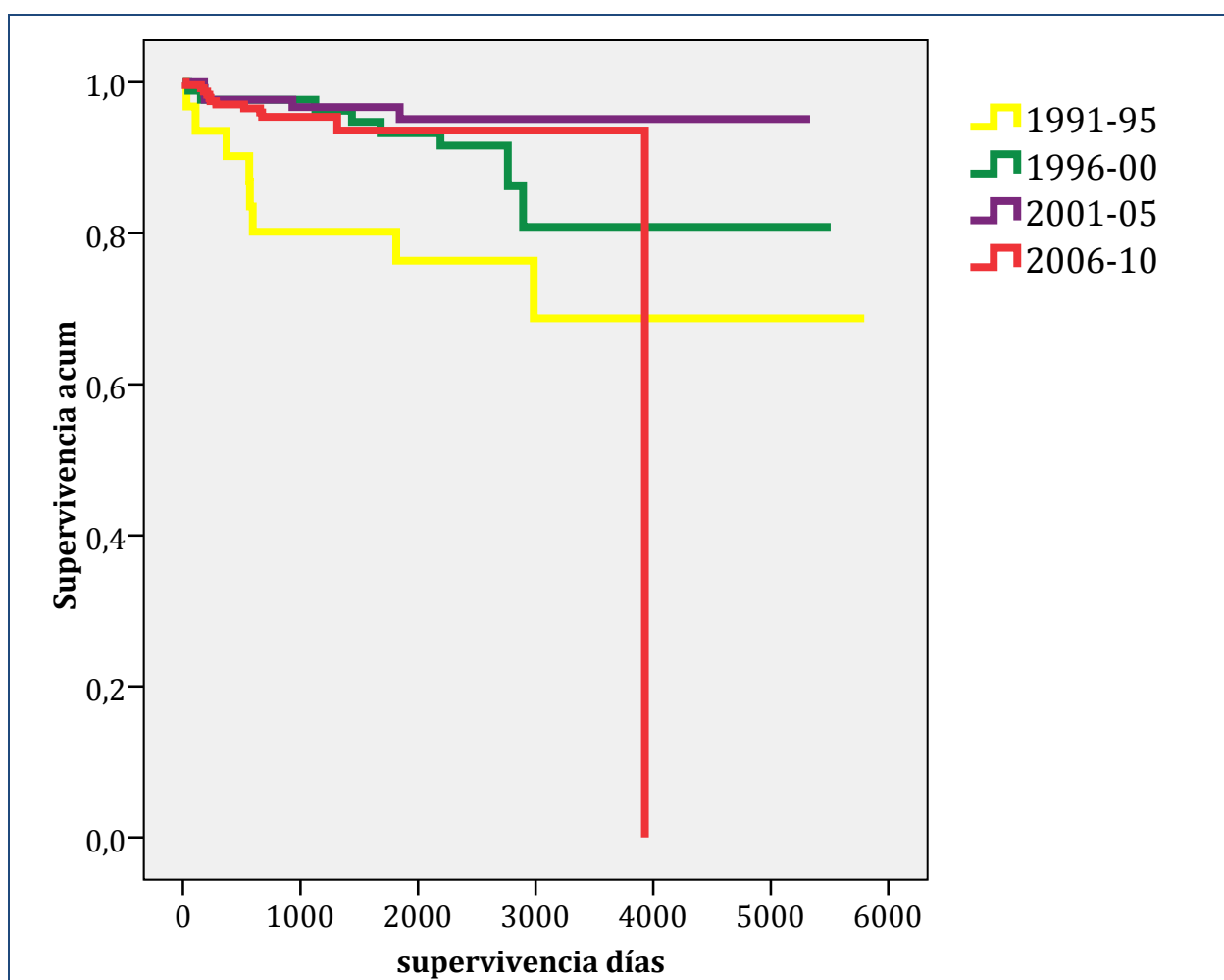


Gráfico 24: Curva de supervivencia a lo largo del periodo de estudio

SUPERVIVENCIA Y EDAD

Han presentado una mayor supervivencia los menores de 34 años con una media de 5368 días vs 4433, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Tabla 21: Supervivencia y edad media

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
< 34 años	5368,263	al año	99
		cinco años	97
		diez años	95
34 o más años	4433,827	al año	95
		cinco años	84
		diez años	69

Al año sobreviven el 99% de los sujetos menores de 34 años y el 95% de los de 34 y más años, a los cinco años las diferencias han sido mayores sobreviviendo el 97% de los sujetos menores de 34 años vs el 84% de los sujetos con 34 o más años. A los 10 años los sujetos de 34 o más años solo sobreviven el 69% frente a un 95% en los menores de 34 años (Tabla 21) (Gráfico 25).

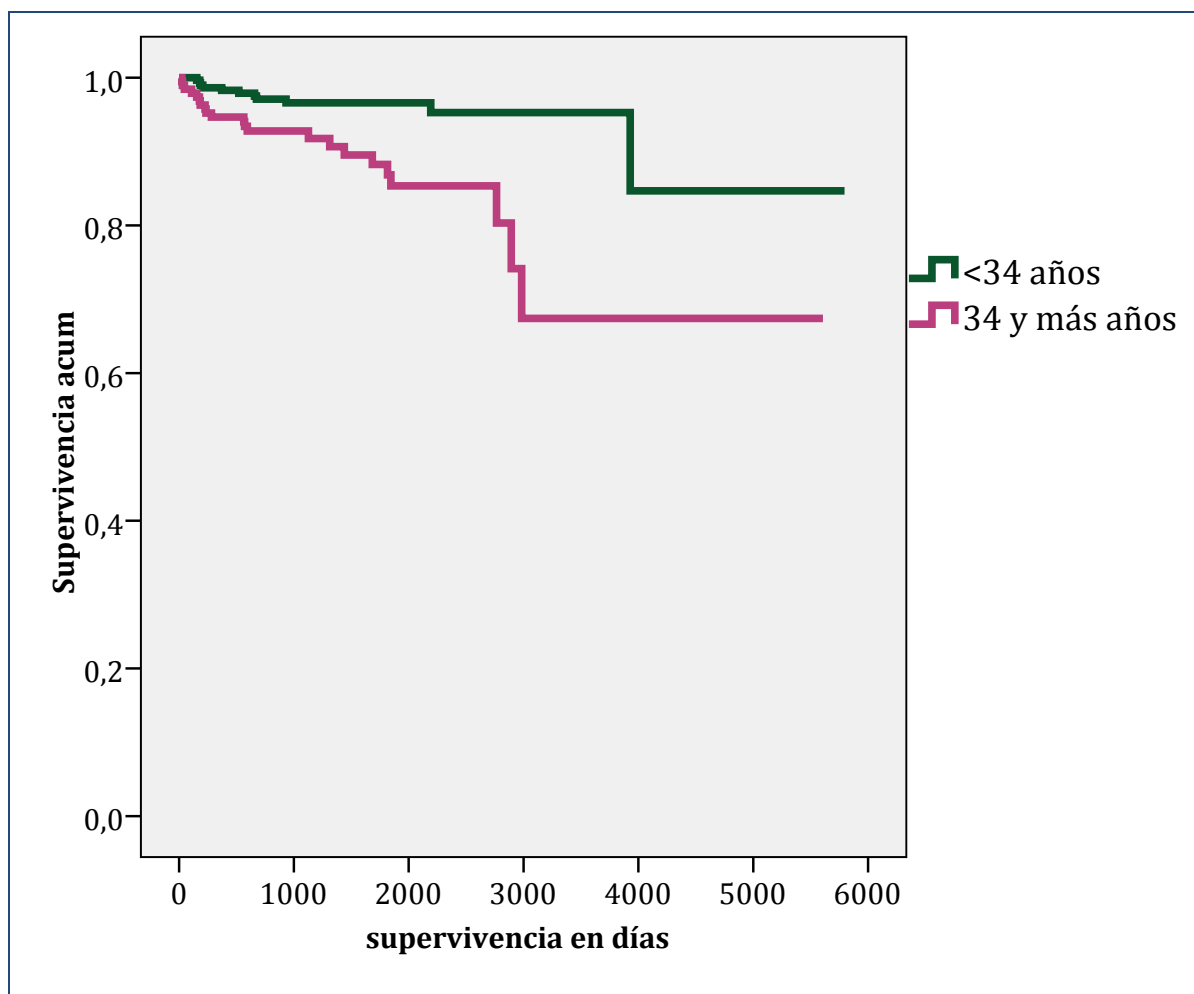


Gráfico 25: Curva de supervivencia y edad media

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

La expectativa de vida de los pacientes con “seminoma” es mayor (5274 días) que los pacientes que padecen “otros tumores” (2182 días) y con los que padecen TCGNS (4889 días), siendo las diferencias detectadas no debidas al azar ($p < 0.001$).

Tabla 22: Supervivencia e histología

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
Seminomas	5274,301	al año	100
		cinco años	96
		diez años	92
No seminomas	4889,577	al año	97
		cinco años	94
		diez años	83
Otros	2182,690	al año	84
		cinco años	75
		ocho años	69

La supervivencia específica en el caso de los seminomas es del 100%, 96% y 92% al año, cinco y diez años, frente al 84%, 75% y 69% respectivamente en el caso de “otros tumores”. Con respecto a los seminomas, aunque es algo más baja, en el caso de los TCGNS también es muy buena ya que los porcentajes se acercan a los de aquellos tumores con el 97%, 94% y 83% al año, cinco y diez años respectivamente (Tabla 22) (Gráfico 26).

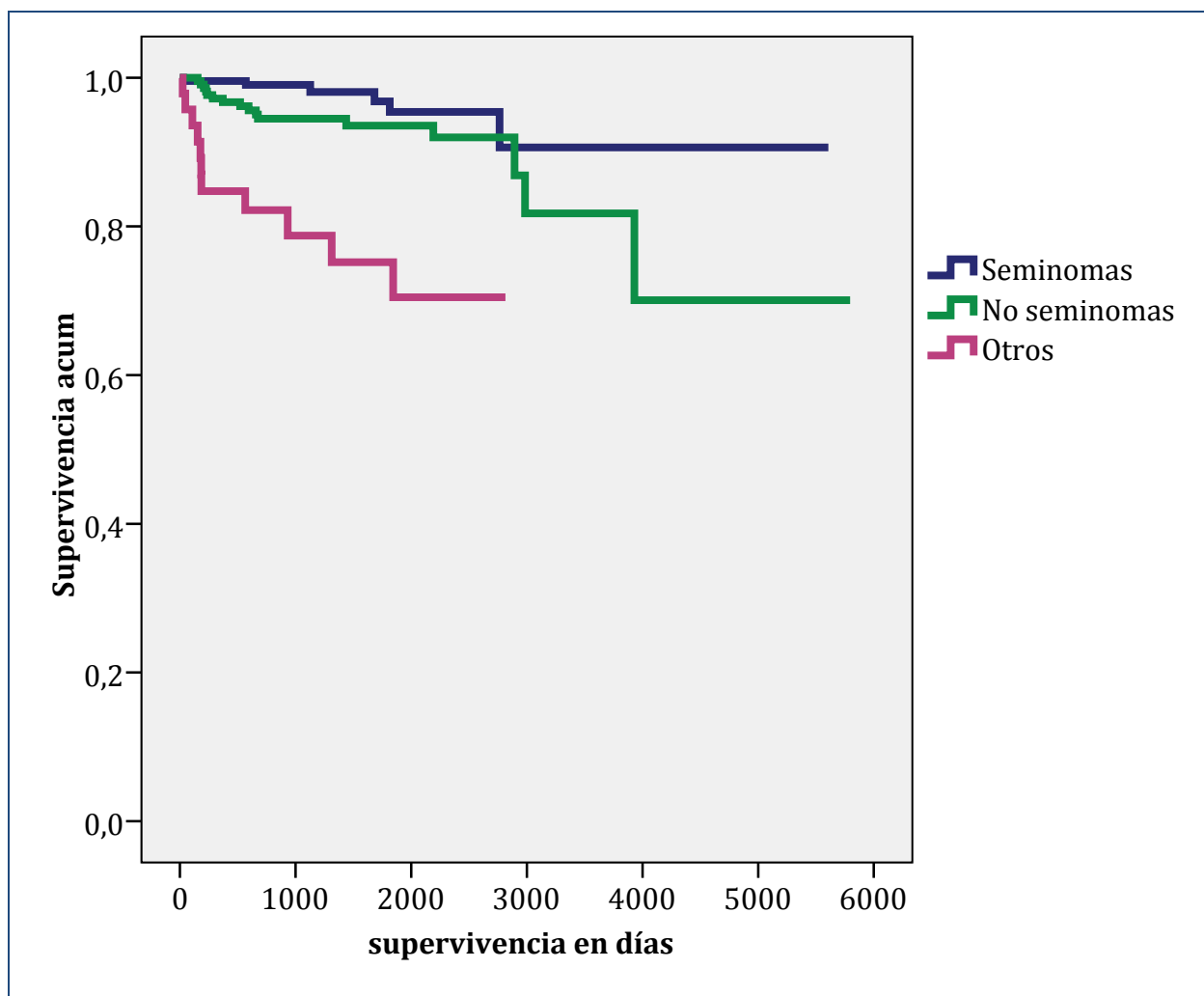


Gráfico 26: Curva de supervivencia e histología

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión tumoral “localizada”, como por otro lado era de esperar, es la que mayor supervivencia ha presentado con respecto a las de “regional” y “diseminada”, siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 23) (Gráfico 27).

Tabla 23: Supervivencia y extensión tumoral

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
Localizado	5537,833	al año	100
		cinco años	97
		diez años	93
Regional	3192,795	al año	100
		cinco años	90
		diez años	90
Diseminado	2667,389	al año	83
		cinco años	73
		diez años	50

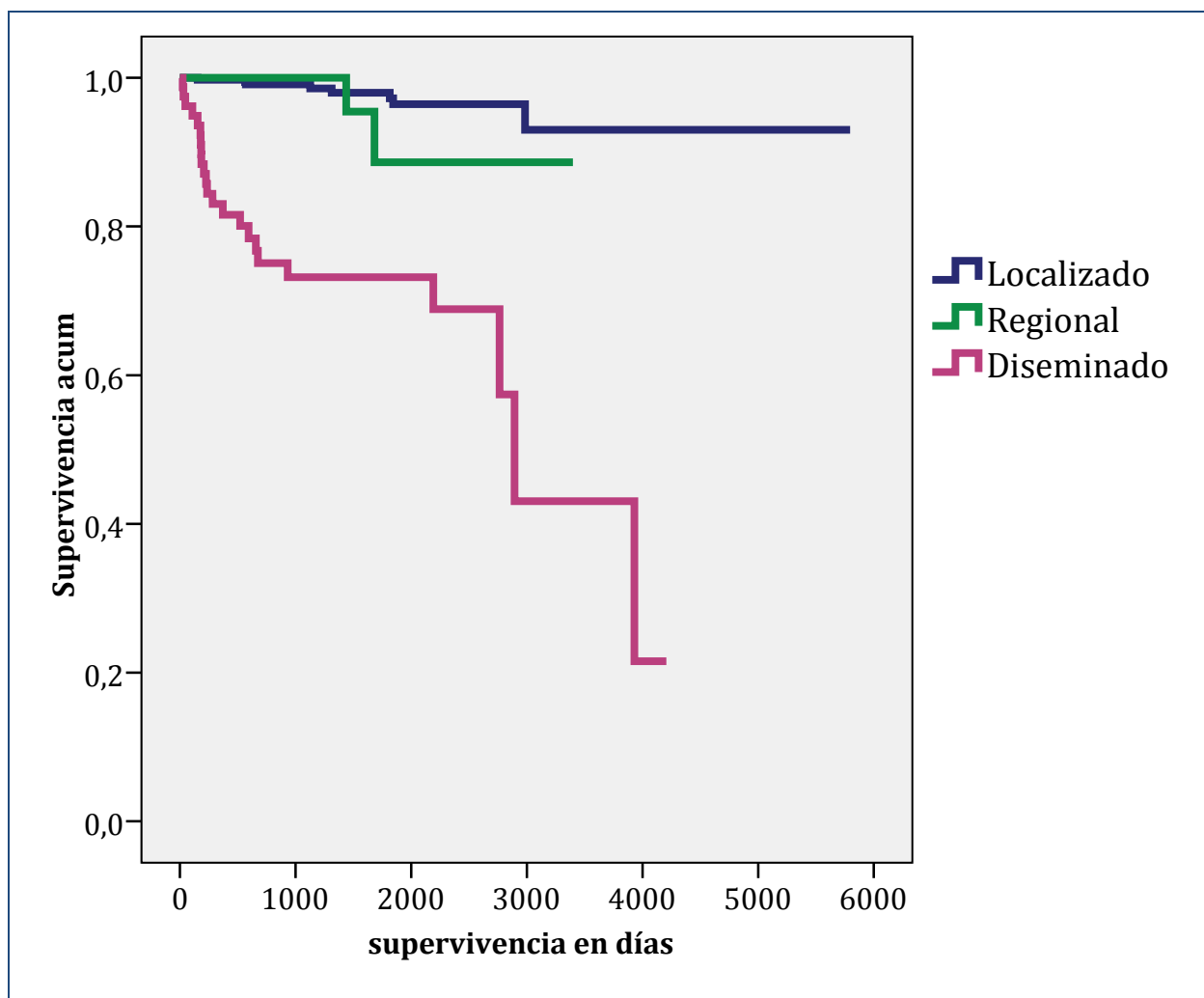


Gráfico 27: Curva de supervivencia y extensión tumoral

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

El tratamiento que mayor supervivencia ha presentado al año ha sido el gesto quirúrgico, seguido de la asociación entre cirugía y radioterapia alcanzando ambos cifras muy similares, y el peor el que hemos etiquetado como “otros tratamientos”, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Es curioso observar cómo a los 5 años, sin embargo, la asociación de cirugía y radioterapia alcanza las mejores supervivencias frente al resto de tratamientos, para luego caer nuevamente a los 10 años frente a los resultados de la cirugía sola (Tabla 24) (Gráfico 28).

Tabla 24: Supervivencia y tratamiento

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
Cirugía	5390,229	al año	99
		cinco años	96
		diez años	96
Cirugía + Radioterapia	5128,832	al año	98
		cinco años	98
		diez años	93
Cirugía + quimioterapia	4965,447	al año	97
		cinco años	92
		diez años	79
Otros tratamientos	3122,309	al año	92
		cinco años	75
		diez años	75

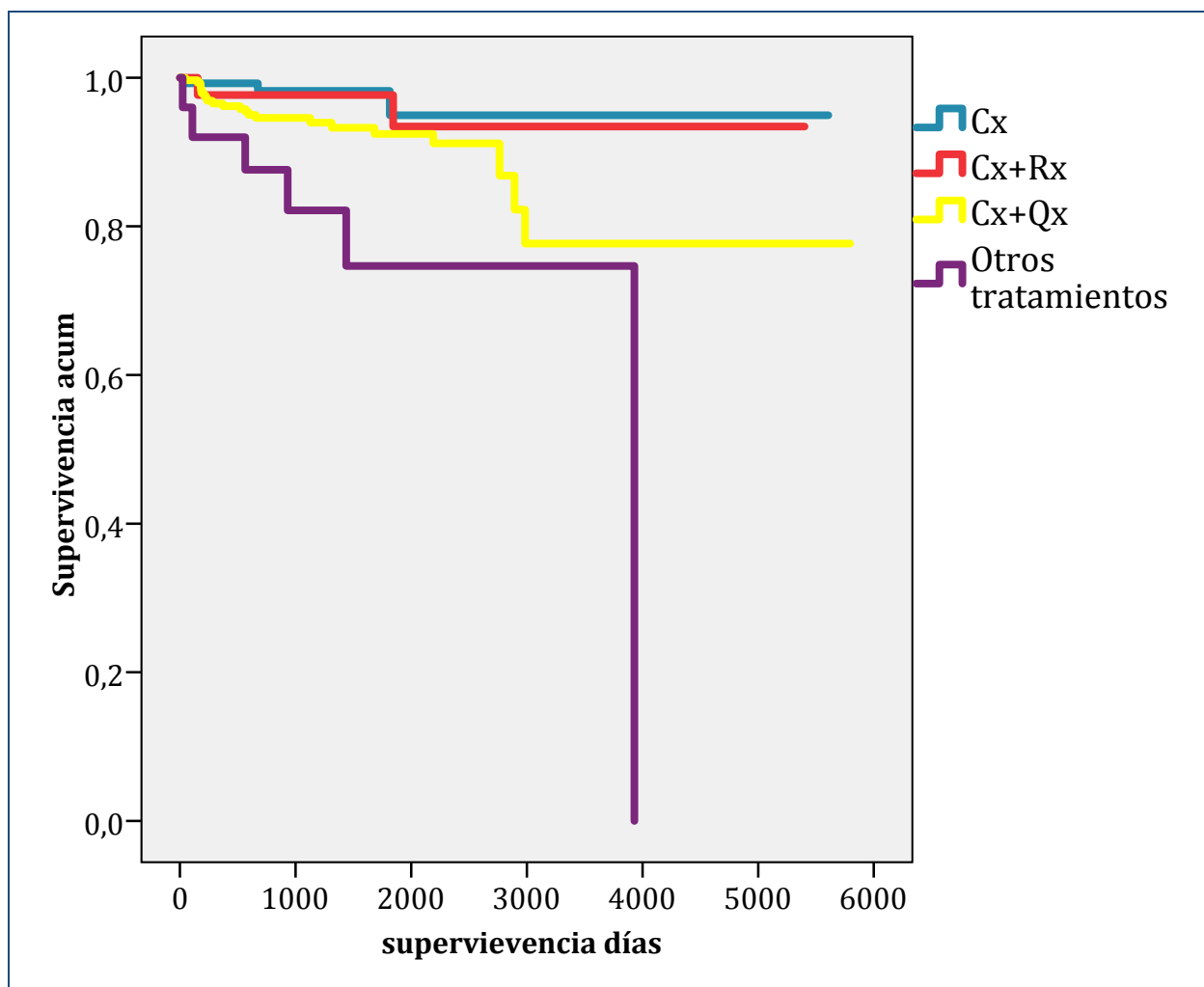


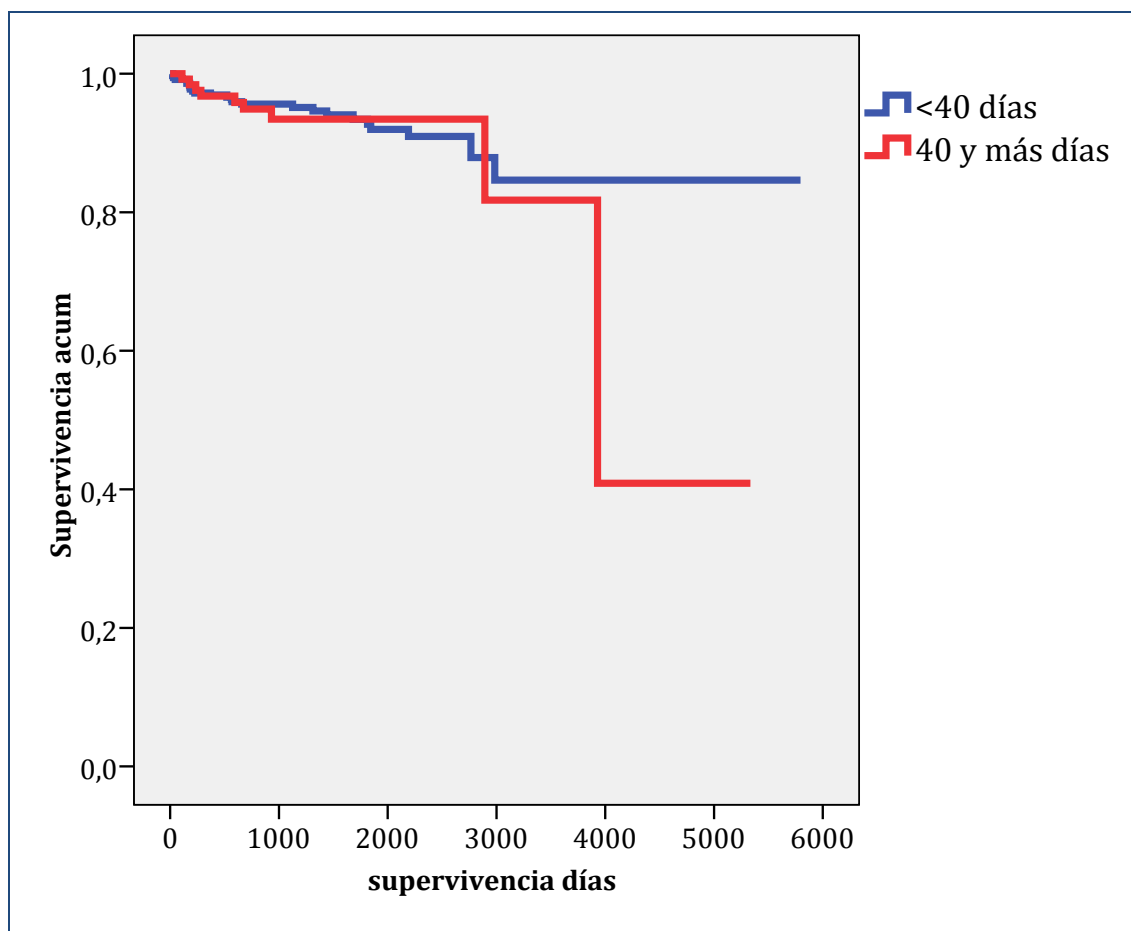
Gráfico 28: Curva de supervivencia y tratamiento

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Las diferencias encontradas entre el gesto terapéutico y la demora ha sido de dos años y 8 meses a favor de los pacientes que se les ha demorado el tratamiento desde el diagnóstico menos de 40 días, con respecto a los de mayor espera, sin embargo estas diferencias se han debido al azar ($p > 0.05$) (Tabla 25) (Gráfico 29).

Tabla 25: Supervivencia y demora en el tratamiento

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
< 40 días	5178,988	al año	97
		cinco años	93
		diez años	85
40 o más días	4156,249	al año	97
		cinco años	94
		diez años	87



SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En nuestra serie sólo hemos encontrado 5 tumores que cumplen escrupulosamente los criterios de la IARC razón por la cual no se han determinado ni medias ni medianas, pero no sería ilógico pensar que no hayan influido en la variable que analizamos (Tabla 26) (Gráfico 30).

Tabla 26: Supervivencia y tumores primarios múltiples

	Media del tiempo de supervivencia	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo %
NO TPM	5027,188	al año	97
		cinco años	93
		diez años	86
SI TPM	1439,500	al año	78
		cinco años	78
		diez años	78

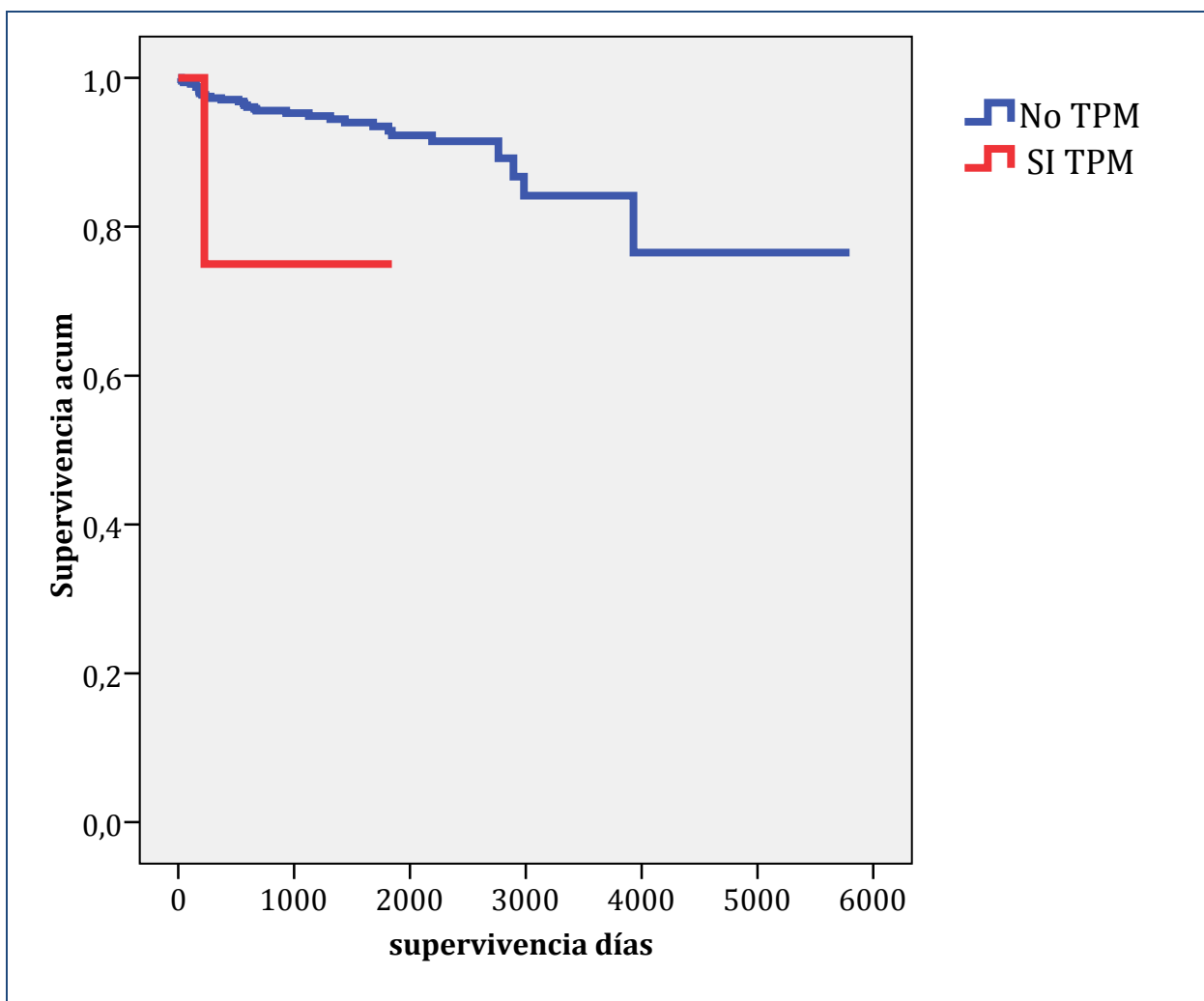


Gráfico 29: Curva de supervivencia y tumores primarios múltiples

MODELO DE COX

Llegados a este punto es el modelo de Cox quien nos orienta sobre qué variables, que han resultado significativas en el análisis de Kaplan-Meier, actúan como factores pronósticos independientes (positivos y/o negativos). Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

● *Primer modelo de Cox:*

No se han comportado como factores pronósticos independientes:

1º.- Las diferentes actitudes terapéuticas.

2º.- La demora desde el diagnóstico a tratamiento.

3º.- La presencia de tumores primarios múltiples.

Se han comportado como factores pronósticos negativos:

1º.- La edad; los de 34 y más años respecto a los menores de 34.

2º.- La histología, los tumores agrupados como “otros tumores” respecto de los “seminomas”.

3º.- La extensión “diseminada” con respecto a la “localizada”. Ciertamente es que presenta un amplio rango en los intervalos de confianza (4,7-31,8), lo que obedece con toda seguridad al número pequeño de tumores que cumplen esta condición (al haber presentado sólo 23 individuos, ya que hasta 87 son casos censurados).

	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
-2 log de la	Chi-	gl	Sig.	Chi-	gl	Sig.	Chi-	gl	Sig.

verosimilitud	cuadrado			cuadrado			cuadrado		
284,792	122,965	10	,000	82,103	10	,000	82,103	10	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad 34 o más años	1,487	,403	13,609	1	,000	4,423	2,007	9,744
Histología seminoma			6,813	2	,033			
Histología no seminoma	,670	,537	1,557	1	,212	1,953	,682	5,591
Histología "otros tumores"	1,401	,555	6,381	1	,012	4,060	1,369	12,044
Extensión localizado			28,947	2	,000			
Extensión regional	,667	,816	,668	1	,414	1,948	,394	9,634
Extensión diseminado	2,511	,486	26,726	1	,000	12,313	4,753	31,898
Cirugía			2,987	3	,394			
Cirugía+ radioterapia	,384	,928	,171	1	,679	1,468	,238	9,051
Cirugía+ Quimioterapia	,318	,687	,214	1	,644	1,374	,358	5,280
Otros tratamientos	1,103	,775	2,026	1	,155	3,013	,660	13,757
Si TPM	1,289	1,075	1,438	1	,230	3,630	,441	29,850
Demora ≥ 40 días	-,692	,455	2,310	1	,129	,501	,205	1,222

● *Segundo modelo de Cox:*

En el segundo modelo sólo hemos introducido las variables que se nos han mostrado significativas en el anterior, y como es lógico los resultados son muy similares.

A continuación se ha procedido a introducir una a una las variables que no han mostrado significación, no mejorando para nada el modelo, lo que se ha podido comprobar mediante los diferentes test de máxima verosimilitud, no mejorándose la prueba que se inserta a continuación.

	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
-2 log de la verosimilitud	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
290,828	115,790	5	,000	76,250	5	,000	76,250	5	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad 34 o más años	1,437	,400	12,870	1	,000	4,206	1,919	9,220
Histología seminoma			5,782	2	,056			
Histología no seminoma	,696	,529	1,732	1	,188	2,006	,711	5,655
Histología "otros tumores"	1,302	,552	5,570	1	,018	3,677	1,247	10,841
Extensión localizado			34,331	2	,000			
Extensión regional	,784	,792	,979	1	,322	2,190	,463	10,351
Extensión diseminado	2,547	,443	33,110	1	,000	12,769	5,363	30,404

DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Las vías para detener la cascada de muertes producidas por el cáncer son dos: intentar reducir el número de casos nuevos cada año, prevención primaria, e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado el cáncer, diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento. La información de la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer es, por tanto, la llave indicadora del control del cáncer, junto con la incidencia y la mortalidad.

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. Sin embargo, este tipo de investigaciones, seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos. Si los resultados son buenos, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores.

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. Esta información es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, métodos de análisis y comparación del efecto de los ítems recogidos sobre las supervivencias de las distintas poblaciones.

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar hasta 1995, en Europa (132).

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el *National Cancer Data Base* (NCDB) es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles (133).

Como curiosidad, destacar que el primer registro de cáncer en los EE.UU. fue hospitalario (*Yale-New Haven Hospital Cancer Registry*).

En nuestro caso, como se ha visto en SUJETOS y MÉTODOS los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores.

Todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se pueden calcular incidencias, existe el sesgo de selección de los pacientes, pero obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio con lo cual los resultados no son extrapolables a la población.

Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo como criptorquidia, infertilidad, presencia de microcalcificaciones testiculares entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros.

Cada uno de los tipos de registros presenta sus ventajas y sus inconvenientes, pero creemos firmemente que la calidad en el diagnóstico en el caso de los hospitalarios es sensiblemente superior a la de los poblacionales; a mayor abundamiento el registro de nuestra Comunidad sufre controles periódicos de calidad (134).

Sin embargo dada la estructura del registro no es posible determinar el tiempo libre de enfermedad y sería un tanto cuestionable el cálculo de las posibles recidivas.

En el mismo sentido no contamos con datos referentes a las variables de persona, sólo conocemos la edad, por lo que no podemos tener en cuenta los diferentes factores de riesgo que la literatura apuntan que intervienen en el cáncer de testículo; pero no es menos cierto que en ningún momento nos hemos planteado abordar un diseño epidemiológico observacional.

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS

La distribución de nuestros casos ha ido incrementándose a lo largo del periodo de estudio, coincidiendo en este punto con toda la bibliografía revisada. Algo similar se ha podido observar en la serie que publica la ACS (American Cancer Society) que presenta para el año 2008 una incidencia de 8.090 casos nuevos y un año más tarde encuentra 8.400 casos nuevos (135). Igualmente le ocurre al SEER, en una serie que abarca desde 1975 al 2008 (136).

Por su parte Llanes et al. (137) encuentran un incremento anual desde 1991, con un pico importante en el año 2003. Un tanto de lo mismo ocurre en nuestros pacientes que también se incrementa en el quinquenio 2001-05. Estos resultados han de ser coherentes, pues la serie de Llanes no es más que una muestra ya que se realiza en un área de la Comunidad Autónoma y la nuestra proviene de todos los hospitales públicos de dicha Comunidad.

La IARC, en un total de 49.300 casos encuentra, igualmente, un incremento en el número de diagnosticos por esta rúbrica (138).

La tendencia alcista encontrada por nosotros no es un evento nuevo, ya que existen publicaciones en las que se detecta esta situación, así Levi et al. llegan a esta misma conclusión con una serie analizada correspondiente a la incidencia encontrada entre 1974 y 1999 en pacientes con cáncer testicular en Suiza (139).

Moller H. (140), basado en los datos del Information Danish Cancer Registry, confirma un aumento de la tasa de incidencia del 2,6% anual, sobre todo a partir del año 1963. Así mismo, Moller H et al. (141), cuando estudian los datos epidemiológicos de este tumor en Dinamarca, Noruega y Suecia, hacen la observación de que el aumento de la tasa de incidencia se refiere sobre todo a los grupos etarios de adultos jóvenes (edades superiores a los 19 años), mientras que permanece constante en los grupos de niños y adolescentes, sugiriendo posteriormente que esta circunstancia pudiera ser debida a una etiología distinta en ambos grupos, a lo que nosotros añadimos que más que la etiología, esta tendencia alcista pudiera ser debida a la presencia de algunos factores de riesgo que se dan más en hombres más mayores. Sin embargo esto está lejos de ser demostrado aún.

Bray F et al. (142), se refiere concretamente a nuestro país y los situa, como hemos podido corfirmar nosotros al estudiar la incidencia durante el periodo de nuestro estudio, como uno de los países junto con Eslovenia, en donde la incidencia aumenta de manera más llamativa (6% al año) en los últimos años con respecto al resto de los países de la Comunidad de Europa.

Por último, coincidimos también con Weir HK et al. (143) los cuales al estudiar la incidencia en el Ontario Cancer Registry durante el periodo 1964-1996, confirman el aumento de la misma en un 2% por año, llegando a la conclusión de que se desconocen las causas de esta tendencia en todos los paises desarrollados, por lo que debemos hacer un esfuerzo para llegar al descubrimiento de los motivos de esta circunstancia.

EDAD

La edad media de nuestros pacientes (33.5 años) coincide con la publicada por Armora et al. (144), si bien esta serie está referida a 1990.

Bleyer A. et al. (145) encuentran un importante pico en la frecuencia de presentación en los grupos etarios de 25 a 29 y de 30 a 34 años, coincidiendo nosotros con este resultado.

En una serie de 34309 casos, todos ellos pertenecientes a países del norte de Europa, Adami HO et al. (146), citan también al grupo etario entre los 25 y 34 años como aquel en el que se da el máximo pico de incidencia, datos con los que nosotros coincidimos plenamente como ya se ha comentado anteriormente..

A conclusiones similares llega la IARC (138) refiriéndose en este caso al grupo etario de 15 a 34 años. El SEER encuentra un incremento en la frecuencia de presentación entre los menores de 50 con respecto a los de 50 y más años (6).

Santomé et al., encuentra una agregación en el grupo etario de 20 a 35 años, coincidiendo nosotros con esta publicación (147).

Cooper DE et al. (148), en una serie de 330 tumores encuentran que la edad media de sus pacientes es de 26,6 años, edad inferior a la nuestra, cosa que los autores reconocen al compararse con los datos del SEER, con la que nosotros si coincidimos.

Sin embargo coincidimos plenamente con Scheiden R et al. (149), que en su serie de 397 pacientes, encuentra una edad media de 33,7 años, refiriendo así mismo que el 59% de sus pacientes se encuentran en el grupo etario de menos de 34 años vs el 64% que citamos nosotros.

También nos acercamos a la edad media que encuentra Magoha GA (150), en su corta serie de 8 pacientes de etnia negra y que data del año 1983, cifrándola en 32,7 años.

Por último Holmes L Jr et al. (151) refieren, basándose en los datos del SEER, que al estudiar una serie de 16580 casos, el grupo etario en donde el diagnóstico se

realiza más frecuentemente es el de 30 a 34 años, datos con los que coincidimos en nuestra serie plenamente.

HISTOLOGÍA

Al igual que publican Bosl GJ et al. (152) y Gerard C. et al. (153) entre otros muchos autores, hemos clasificados a los tumores de células germinativas en dos grandes grupos histológicos: "Seminomas" y "no seminomas".

Orrason AW et al. (154) en una serie de 97 tumores de testículo, encuentran que el número de casos de seminomas y tumores no seminomatosos es aproximadamente el mismo, en lo que prácticamente coincidimos con él, pues aunque las cifras sean distintas (46,1% y 43,7% respectivamente en nuestro caso vs aproximadamente 50% en cada grupo citado en el suyo) hay que resaltar el hecho de que en la serie de Orrason AW no se contempla el grupo de "otros tumores", grupo que en nuestro caso representa el 10,3%.

El 87.5% de nuestros tumores se han correspondido con las neoplasias de células germinales, y dentro de éstas, como hemos dicho, el 46.1% son seminomas, coincidiendo prácticamente con lo publicado por Woodward et al. (155) y Bosl et al. (152) que encuentran sobre un 50%.

Coincidimos también con Fernández Gómez et al. (156) que encuentra un 46.6% de seminomas, si bien su serie no es muy amplia, sólo 73 tumores.

Abratt et al., en una serie de 273 pacientes encuentra que el número de seminomas era mayor que el de no seminomas, hecho éste con el que coincidimos y además nos acercamos a la prevalencia que ellos encuentran; 53% y 47% vs 46.1% y 43.7% para seminomas y no seminomas respectivamente (157).

Nuestros datos se acercan a los publicados por Nazeer et al. ya que él encuentra en una serie de 214 enfermos más pacientes con seminomas (55%) que con no seminomas (45%) (158).

Un tanto de lo mismo le sucede a Gudbjartsson T et al. en el sentido de encontrar un mayor porcentaje de seminomas (58%) que de no seminomas (42%) (159).

Por su parte Germà-Lluch JR et al. en una serie obtenida de 55 Hospitales encuentra un porcentaje sensiblemente mayor de no seminomas que de seminomas, 64.5% y 35.8% respectivamente, nuestros datos y en este punto no coinciden con este autor, si bien ellos mismos concluyen que coinciden con otros estudios pero no en este punto (160).

En la serie de 330 tumores de Cooper et al. (148), aportan la cifra de 43% de seminomas, dato coincidente también con el nuestro.

EXTENSIÓN TUMORAL

Como ya quedó comentado en el apartado de Sujetos y Métodos, se han considerado los siguientes estadios: I (localizado), II (regional) y III (diseminado), siguiendo las mismas directrices que establecen el NCI (260) (261) y la Sociedad Española de Oncología (SEOM) (161).

Nuestros pacientes presentaron el tumor en situación de “localizado” en una proporción mayor que la publicada por Fernández Gómez et al. (74.8 % vs 58.9%) (156).

Coincidimos con Cooper DE et al. (148) los cuales encuentran que en una serie de 338 tumores de testículo, el 75% de los mismos se diagnostican en el estadio I.

En los países en vía de desarrollo, como ocurre en el caso de Nigeria, los porcentajes se invierten de modo significativo con respecto a los encontrados por nosotros, de tal manera que en una serie de 24 pacientes presentados por Ugwumba FO et al., solo el 8,3% de los mismos se diagnostican en estadio I, el 29,2% en estadio II y la gran mayoría (62,6%) quedan incluidos en el estadio III (162), lo que pone de manifiesto un sistema sanitario menos avanzado que el nuestro.

Discrepamos también con la serie del SEER en las tres extensiones. En nuestra serie, el diagnóstico en el estadio “localizado” se realiza en el 74% de los casos vs el 69% en el caso del SEER. Esta discrepancia pudiera deberse al hecho de contar en nuestro medio con un sistema gratuito de asistencia sanitaria, lo que haría que

tanto el diagnóstico como la actitud terapéutica se adopte más precozmente. En el estadio “regional”, en nuestra serie se diagnostican el 8% de los pacientes mientras que en el caso del SEER esto ocurre en el 18% de los casos. Por último, en el estadio “diseminado” nos aproximamos más a sus cifras, ya que nuestra estadística aporta el 16% de los casos mientras que la del SEER aporta el 12% (136).

TRATAMIENTO

Aunque no existe una postura unánime a la hora de indicar un tratamiento, los más generalizados son el tratamiento quirúrgico (orquiectomía radical), radioterapia (no hay que olvidar que los seminomas son radiosensibles), la quimioterapia y con menos frecuencia la inmunoterapia y la vacunoterapia. Hay que recordar en este apartado que la elección del tratamiento va a depender fundamentalmente de dos factores, la histología del tumor (seminomas o no seminomas) y del estadio en el que hayan sido diagnosticados.

La actitud terapéutica más indicada en nuestra serie ha sido la combinación de cirugía con quimioterapia, coincidiendo con lo que publica el “Grupo de Consenso Europeo para el diagnóstico y tratamiento de los tumores de células embrionarias” (163).

Pues bien, el tratamiento quirúrgico, bien como tratamiento único o combinado con otras terapias, ha sido el más indicado en nuestra serie, lo que coincide con Bosl GJ et al. (152) y Krege S et al. (164), seguido de Radioterapia y de Quimioterapia.

Cooper et al. (148), en una serie de 330 tumores, indican cirugía y quimioterapia en el 28% de los casos (aunque incrementándose su empleo) y cirugía más radioterapia en el 75% observándose cómo nuestros porcentajes se invierten en el sentido de que en nuestra serie la cirugía asociada a la quimioterapia se utiliza en el 59% y asociada a la radioterapia en el 9% de los casos.

Fernández Gómez et al. (156) , indican cirugía en la totalidad de su serie como primer tratamiento, excepto en 5 casos y hablan de esta como la primera y

fundamental aproximación al tratamiento de estos tumores, como en nuestro caso; Una vez realizada la orquiectomía, dependiendo como se ha dicho antes, del estadio y de la histología, el tratamiento adyuvante será distinto, así en el caso de los seminomas con peor pronóstico se complementa con radioterapia (en el 67% de sus casos) y en el caso de los TCGNS se complementa con dos ciclos de quimioterapia (en el 78% de sus casos); en nuestra serie, en el caso de los seminomas, el tratamiento quirúrgico, que efectivamente es también el más utilizado, se completa con radioterapia solo en el 17% de los casos de los tumores seminomatosos y cuando se habla de quimioterapia en el caso de los TCGNS, la cifra se aproxima más a la de Fernández Gómez pues llega hasta el 70,5% de los casos. Ciertamente es que su serie no era muy abundante (73 casos).

Haugnes H S et al. (165) en una serie de 1134 pacientes, refieren que al 20% se les realiza tratamiento sólo con cirugía, al 39% cirugía y radioterapia y al 41% cirugía y quimioterapia cifras parecidas a las nuestras en términos generales salvo en el caso de la cirugía y radioterapia en donde nuestra proporción es notablemente inferior (9% vs 39%) aunque en términos absolutos, insistimos, son comparables. En la serie de 589 pacientes recogida por Wethal T. et al. (166) los resultados son muy semejantes para la cirugía (24%) y 39% y 37% para la cirugía y radioterapia adyuvante y cirugía y quimioterapia adyuvante respectivamente.

Dieckmann et al. (167) en un ensayo clínico no randomizado y sobre un total de 125 pacientes sostienen que la quimioterapia adyuvante con carboplatino, administrada en dos ciclos, podría sustituir a la radioterapia adyuvante, es cierto que ellos mismos valoran este resultado con cierta cautela y proponen ampliar la población y realizar ahora un ensayo clínico doble ciego y randomizado. Ciertamente es que su población de estudio eran pacientes con seminoma en estadio I; en lo que a nosotros se refiere, con un total de 211 pacientes con seminoma y estadio I, la mayoría de ellos han recibido cirugía más quimioterapia.

Es conveniente que nos hagamos una reflexión al respecto, sobre la aparición de posibles efectos no deseados y secundarios a la quimioterapia a largo plazo, ya que la experiencia de Dieckman abarca sólo 48 meses.

La serie de Opot et al. (168) merece ser comentada detenidamente ya que está firmada en un país en vías de desarrollo e ilustra de manera muy interesante el estado actual del cáncer de testículo en estas regiones. En ella se recogen los datos de 40 pacientes, de los cuales a la mayoría (46,17%) se les realizan distintos tratamientos combinando la cirugía, la quimioterapia y radioterapia, radioterapia y quimioterapia sin cirugía, y así mismo radioterapia sola y quimioterapia sola, conjunto de tratamientos heterogéneos que nosotros hemos agrupado bajo la denominación de “otros tratamiento” y que en nuestro caso representan solo el 5%. La cirugía sola no se contempla en su serie y en la nuestra representa el 27%, y por último la cirugía asociada a la radioterapia representa el 41% en la serie de Opot vs el 8,8% en la nuestra y la cirugía asociada a la quimioterapia representa en la serie de Nairobi el 15,38% vs el 58% contabilizada en la nuestra. Estos datos inclinan a pensar, como ya se ha discutido anteriormente, que estos pacientes se diagnostican en estadios más altos, lo que obliga a realizar tratamientos más agresivos y/o incluso paliativos, al no poder realizarse la cirugía probablemente por lo avanzado de la enfermedad.

DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Como quedó expuesto en el capítulo de Sujetos y Métodos, el punto de corte empleado por nosotros ha sido el mismo que el utilizado por otros investigadores españoles.

El 72.4% de nuestros pacientes, reciben asistencia dentro de los primeros 40 días desde el diagnóstico, lo que coincide con otros investigadores que se ha ocupado de otro tipo de neoplasias (Romera Garrido P, Cabrera Cabrera JA, García Rosado M, López Figuera A, Rodríguez Arrévola N y Cancela Rivas G) (117) (118) (119) (120) (121) (122) lo que nos hace pensar que la política sanitaria de nuestra Comunidad es muy uniforme. En relación con otros tumores, han recibido tratamiento antes de los 40 días desde el diagnóstico, el 80% de los tumores del SNC en niños, el 65% de los tumores de ovario (120), el 38% de los tumores de vejiga (118), el 29% de los tumores de mama (119) el 60% de los tumores de

cuello de útero (123) el 50% de los tumores de esófago (117) el 64% de los melanomas (169) .

El retraso en el diagnóstico del cáncer testicular está bien documentado. Para Moul JW et al. en una serie de 148 pacientes, el retraso medio hasta el tratamiento fué de 147 días (170). En el caso de Scher H et al. (171), en una serie de 123 pacientes cita la cifra de 56 días. Por su parte, Dieckmann et al., en una serie de 156 pacientes refieren la cifra media de 168 días desde el diagnóstico hasta el tratamiento (172). Nikzas D. et al. (173) encuentran una demora media de 154 días cuando revisan una serie de 232 tumores.

Es cierto que todas las series referidas hasta ahora abarcan un tiempo de estudio comprendido entre los años 1969 al 1987, y que la media del intervalo sintomático disminuyó según el trabajo de Moul et al. (170), desde 154 a 112 días entre los años 70-74 a los años 85-87 respectivamente y que según Dieckmann et al. (172), el número de pacientes diagnosticados durante las dos primeras semanas había mejorado del 13% al 25% desde los años 69-76 hasta el periodo comprendido entre los años 82-86 respectivamente. Hay que hacer constar así mismo, que cuando los autores citados hablan de retraso en el tratamiento se refieren al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente es tratado, mientras que en nuestro caso se refiere al tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento y además mientras que estos autores hablan de media de días transcurridos hasta el tratamiento , nosotros estamos hablando de porcentaje de pacientes que son tratados antes de una fecha consensuada que son los 40 días.

G.J. Bosl et al. (174) en una serie de 335 pacientes encuentran que sólo el 40% de ellos consultan al médico durante los primeros 15 días desde el inicio de los síntomas.

Naveen S Vasudev et al. (175) refieren que en el estudio de una serie de 331 pacientes, el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico ha disminuido desde el año 1985 de 35 a 15 días.

Cuando se emplea un criterio semejante al establecido por nosotros, como ocurre en el estudio de Chilvers CED et al. (176) discrepamos de sus resultados ya que en su serie de 257 tumores no seminomatosos (todos teratomas), solo el 33% de los pacientes es tratado antes de los 49 días desde la aparición de los síntomas, mientras que en nuestro caso, si consideramos a los tumores no seminomatosos solamente, la cifra asciende hasta el 81% de los casos, pero hemos de insistir en que la serie de Chilvers se refiere sólo a teratomas mientras que nosotros estamos hablando de todas las estirpes histológicas de los tumores de células germinativas no seminomatosos, por lo que muy posiblemente pudiéramos coincidir si aunamos los criterios.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Cuando se revisa la bibliografía que se refiere a la frecuencia de Tumores Primarios Múltiples en pacientes con cáncer de testículo, concluimos que no coincidimos con la mayoría de las series revisadas en el sentido de que en casi todas ellas la cifra es mayor, y así Ondrus et al. (177) en una serie muy parecida a la nuestra (530 pacientes) encuentra en doce sujetos tumores primarios múltiples, es decir su casuística es mayor (2,6% vs 0.9%).

Colls et al. (178) encuentran un 2% en su serie compuesta por 741 sujetos (desde 1978 a 1994), evidentemente la frecuencia de presentación es mayor que la detectada en nuestra serie.

Hentrich M et al. (179) en una serie de 1180 tumores de testículo, encuentran 47 pacientes (4%) que desarrollan TPM.

Nikzas D et al. (180) en su amplia serie de 2386 tumores de testículo, encuentran 72 casos de TPM, lo que representa un 3% del total, cifra que se aleja de la nuestra.

Lo mismo ocurre en la serie de Geczi et al. (181), que coincide con nosotros cuando habla de una incidencia del 0,8% en tumores sincrónicos, en una serie amplia de 2386 pacientes, sin embargo se aleja de nuestros datos cuando cita la incidencia de

tumores metacrónicos, cifrándolos en el 2,2% por lo que su incidencia global es similar a la de otras series citadas (3%).

Sin embargo, sí coincidimos con Coogan et al. (182) que en una amplia serie de 2.088 paciente encuentra un 1% de este tipo de neoplasia, siendo 16 metacrónicos y 5 sincrónicos, porcentaje al que nosotros nos aproximamos bastante (0.9%).

Así mismo nuestros datos se acercan a los de Holzbeierlein JM et al. (183), que también en una serie amplia de 3984 pacientes cifran la cantidad de 58 TMP (1,4%) de los cuales el 17% aparecen de manera sincrónica y el resto son metacrónicos y a la cifra que da Kristianslund S et al. (184) que en su serie de 1300 tumores citan una frecuencia de 1,9%.

EDAD

EDAD E HISTOLOGÍA

En el grupo etario de menores de 34 años, la histología más frecuentemente diagnosticada ha sido los TCGNS (58.5% vs 35.6 para “no seminomas” y “seminomas” respectivamente), sucediendo lo contrario en el grupo de 34 y más años (62% vs 21.1% para “seminomas” y “no seminomas” respectivamente) ($p < 0,001$).

Al compararnos con la serie de Mary L et al. (185), de 11480 pacientes, encontramos que para ellos el seminoma es el tumor más frecuente frente a los TCGNS, tanto en pacientes por debajo de los 39 años como en aquellos que tienen 39 o más años (40% y 32% vs 21% y 5,6% respectivamente) mientras que en nuestra serie, el seminoma es más frecuente a partir de los 34 años y los TCGNS son más frecuentes por debajo de los 34 años, pero hemos de tener en cuenta que ambas series coinciden más de lo que aparentan ya que el corte de la edad en la revisión de Mary L se da a los 39 años, de manera que ambas se solapan en 5 años, observándose que en las dos, el pico de máxima incidencia, en el caso de los seminomas se encuentra entre los 30 y 39 años (por encima de los 34 años en

nuestro caso) y en el caso de los TCGNS, el pico de máxima incidencia se encuentra entre los 20 y 29 años (por debajo de los 34 en nuestro caso).

Agnarsson et al. (186) en una serie de 214 pacientes encuentra, al igual que nosotros, que los TCGNS se diagnostican más frecuentemente en población joven (de 29 a 38 años), siendo más habitual los seminomas en grupos etarios mayores.

Thomas et al. (187) en una serie de 973 pacientes, encuentran que la edad media de los TCGNS es de 27 años y la de los seminomas es de 36 años, coincidiendo nosotros con estos autores ya que en nuestra serie, el 58% de los TCGNS se dan en el grupo etario de menores de 34 años y en el caso de los seminomas, el 62% de los pacientes tienen más de 34 años.

George J Bosl et al. (188) encuentra que el 50% de los seminomas se diagnostican en la cuarta década de la vida, en tanto que el 50% de los TCGNS suelen aparecer en la tercera década coincidiendo nosotros en líneas generales, sin embargo en nuestra serie hemos detectado que en los menores de 34 años la frecuencia es menor (35.6%) en el caso de los seminomas, y en el caso de los TCGNS encontramos un decalaje de un 12%.

También coincidimos con Lindeman et al. (189) cuya edad media en el caso de 73 seminomas fue de 37 años y en nuestra serie el 62% de los pacientes diagnosticados de seminomas tenían una edad superior a los 34 años.

Tomomasa et al. (190) encuentran una edad media para los seminomas de 40.4 años, y nosotros, la misma forma histológica la hemos detectado en los de 34 y más años; merece la pena comentar, no obstante que la serie de Tomomasa es sólo de 65 pacientes y la nuestra es de 536.

Más cercano a nuestro medio, referido a la población española y más concretamente a un área sanitaria de la Comunidad Autónoma de Madrid, debemos comentar el trabajo de Llanes González et al. (137), que dan una edad media de 31,23 años para los seminomas y de 23,68 años para los no seminomas, coincidiendo con él en el caso de los TCGNS y sin embargo la edad media de los seminomas en nuestro caso es algo más alta, 36,37 años.

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

Coincidimos con Thomas et al. (187) que en una serie de 973 tumores, encuentran que la edad media de los pacientes diagnosticados en el estadio I es de 33 años, y en nuestra serie, el 75,6% de los casos diagnosticados en estadio I son menores de 34 años.

Haldipur et al. (191), en una serie de 64 pacientes con una extensión “regional” comprueba que la edad media de los sujetos era de 29 años, en nuestro caso es difícil la comparación ya que entre los menores de 34 años, la extensión regional estaba presente en el 7.1%, y en el caso del Haldipur el 100% de su serie tenían una afectación loco regional. Es lógico que al ser nuestra serie algo mayor (536 vs 64) y darse el 50% de las neoplasias testiculares fundamentalmente entre los 20 y 34 años (153), encuentre a 64 sujetos en esta situación, que en nuestro caso entre los menores de 34 años sólo hemos encontrado a 23 sujetos.

Detti B et al. (192) en un estudio retrospectivo de 106 seminomas en estadio II refiere que la edad media de los pacientes es de 36 años, cifra también difícil de comparar con nuestros resultados ya que como en el caso de Haldipur, el 100% de los pacientes de Detti se encuentran en estadio II y en nuestro caso, sólo el 10% pero hay que insistir en que nosotros no hemos desagregado la histología y en que nuestra serie es algo mayor.

EDAD Y TRATAMIENTOS

Detti B et al. (192) en 106 pacientes con una edad media de 36 años con seminomas publica que en el 84% recibieron cirugía más radioterapia en tanto que nosotros y para el grupo etario de mayores de 34 años este gesto terapéutico se les aplicó al 12.2%. Las diferencias encontradas pudieran obedecer al hecho del agrupamiento en mayores de 34 años de nuestra serie. Algo parecido sucede con “otros tratamientos”, que en nuestro caso y para el mismo grupo etario encontramos indicados en el 5% de las ocasiones en tanto que Detti publica un 15%.

Jones et al.(193), en un total de 123 sujetos con edades de 31, 35 y 40 años, grupos estos más coincidentes con el corte establecido en nuestra serie de 34 y más años, indica cirugía sola en el 48% de los casos, y cirugía asociada a la radioterapia en el 26% de los casos. En nuestra serie, la cirugía sola se indicó en este grupo de pacientes mayores de 34 años en el 30% de los casos y la cirugía más radioterapia se indicó en el 12% de los casos. Estas discrepancias observadas pudieran deberse a la diferencia cuantitativa de ambas series, si bien hay que precisar también que en la serie de Jones, todos los tumores se encuentran en estadio I y que la cirugía asociada a la radioterapia solo se indicó en los casos de seminomas.

Wheater MJ et al. (194) en una serie de 60 pacientes que padecen cáncer testicular, con una edad media de 67 años, refieren que 15 pacientes (25% del total) son tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante. Hay que referir que todos ellos padecen la enfermedad en estadio “diseminado”. En nuestra serie, en el grupo de pacientes que tienen más de 34 años, esta secuencia es empleada en el 53% de los casos y aunque no especificamos la extensión, hay que suponer lógicamente que muchos de ellos (concretamente el 71%) se encuentran en estadio “diseminado”.

Ondrus D et al. (195), también en un grupo de pacientes en estadio “regional” y “diseminado” a los que se les realiza tratamiento con cirugía y quimioterapia, refieren que tienen una edad media de 32 años.

EDAD Y DEMORA

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas; esto mismo le ha sucedido a otros investigadores que, empleando el mismo punto de corte, lo han implementado para otras localizaciones de la enfermedad cancerosa: Fernández Huertas, R. (123) para el cáncer de cuello de útero, Romera Garrido P. (117) para el cáncer de esófago y Cabrera Cabrera J. (118) para el cáncer de vejiga, no obstante si la han detectado García Rosado M. (119) en el cáncer de mama, y Cancela Rivas G. (122) en el cáncer de hígado.

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Thomas et al. (187), encuentran que la combinación de teratoma (TCGNS) y seminoma (que se pueden considerar como TPM) en esta serie de 973 pacientes, se da a una edad media de 33 años y en nuestra serie de 536 tumores solo hay 5 casos de TPM no existiendo diferencia apreciable en lo que respecta a la edad ya que en dos casos los pacientes tenían menos de 34 años y en 3 más de 34 años.

Por su parte Travis et al. (196) encuentran estos tumores en pacientes jóvenes, citando el caso de un sujeto con mesotelioma.

Virsedá et al. (197) encuentran en su serie que la edad media de los pacientes que sufren un TPM es de 26,2 años, Geczi et al. (181) citan una edad media de 28 años y Pamentér et al. (198) en 29,5 años.

Citamos aquí el artículo de Planelles Gomez J et al. (199), que publican cuatro casos de TPM en los que la edad media fué de 15 años, cifra que no coincide con la aportada por nosotros.

HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Coincidimos plenamente con Mary L. Biggs et al. (185) que en una serie de 11480 pacientes, encuentran que el 85,8%, el 7,2% y el 5,6% de los tumores seminomatosos se diagnostican en estadio I, II y III respectivamente cifras similares a las nuestras (85,4%, 8,50% y 6,10%). En el caso de los tumores no seminomatosos, en la serie citada, el diagnóstico se realiza en el 61,5%, 19% y 18% de los casos en los estadios I, II y III respectivamente, mientras que en la nuestra esto mismo ocurre en el 67,9%, el 9% y el 22% de los casos. La coincidencia en los resultados persiste si por último analizamos el grupo de “otros tumores”, que en la serie de L. Biggs son diagnosticados en estadio I en el 52,4%, en el II el 2,4% y en el III el 31% de los casos vs el 56%, 3% y 36,40% respectivamente en la nuestra.

Lindeman et al. (189) recogen en su serie de 73 pacientes con seminoma, no contemplando otras posibilidades histológicas, que el 78% estaban en extensión localizada; 19% como extensión regional y el 2% estaban diseminados; nuestros datos discrepan ya que presentamos un porcentaje mayor de localizados, menor de regionales y mayor de diseminados, cabe preguntarse si estas discrepancias se hubieran mantenido si el número de pacientes hubiese sido similar entre ambas series.

Coincidimos plenamente con Fernández Gómez et al. (156) en cuanto a la frecuencia de presentación de los seminomas y la extensión localizada (85.7% vs 85.4%), sin embargo discrepamos en el caso de los no seminomas (35.9% vs 67.97%). Llama la atención esta discrepancia, que quizá se pudiera justificar porque la serie que publica ese autor es muy limitada (73 casos).

Krygier et al. (200) en una serie, igualmente menor que la nuestra (69 pacientes) encuentra que 21 sujetos (30%) con tumor no seminomatoso estaban en situación localizada.

Porcaro et al. (201) encontraron un 75% de tumores en estadio I, en tanto que nosotros los detectados con esa extensión llegaron hasta el 85.4%. En esta misma serie de Porcaro et al. (202) el 25% de sus pacientes se encuentran en el estadio II mientras que en nuestro caso en este estadio se encuentran el 9% de los seminomas. Ambas cifras no son coincidentes pues en el primer caso la nuestra es sensiblemente superior, y en el segundo notablemente inferior, lo que visto así nos haría pensar que nuestros diagnósticos han sido más precoces, pero al ver el número de pacientes (56), nos hace dudar de nuestra reflexión anterior.

Coincidimos con Orrason AW et al. (154) de manera que para ellos, en una serie de 97 tumores, se encuentran en estadio I el 91,7% de los seminomas vs el 65,3% de los no seminomas mientras que para nosotros, en el estadio I se diagnostican el 85,4% de los seminomas vs el 67,9% de los no seminomas.

Santomé et al. (147) refieren que el 70% de los seminomas y el 50% de los TCGNS se diagnostican en el estadio I, pero nuestros porcentajes en ambos casos son algo mayores.

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS

Warde et al. (203) en una serie de 364 pacientes indican para los seminomas en el 46.7% de las ocasiones sólo cirugía, en tanto que en nuestra serie la han recibido el 30.8%. La combinación de cirugía y radioterapia es sensiblemente menor en nuestra serie 16.6% vs 53.2%; debemos aclarar que la serie de Warde está referida al año 1991 y sólo a seminomas en estadio I.

Por su parte Oliver et al. (204) e igualmente referido a seminomas en estadio I publica que el 30% fueron tratados con cirugía, coincidiendo prácticamente con él (33%), discrepando en el caso de la combinación de cirugía y radioterapia, 35.2% vs 18%. Igualmente discrepamos con la combinación de cirugía y quimioterapia 34.8% vs 47%. Estas diferencias probablemente sean debidas a que el estudio de Oliver et al. es un estudio piloto randomizado realizado con tres grupos de actitudes terapéuticas (seguimiento, cirugía más quimiotarepia y cirugía más radioterapia) para comparar la eficacia de cada uno de ellos, entre los años 1982-1992. Hemos de tener en cuenta que actualmente dada la toxicidad del tratamiento radioterápico, se utiliza más la quimioterapia adyuvante, en caso necesario, en los tumores con las características citadas.

Jones et al. (193) en una serie de 92 seminomas en estadio I tratan sólo con cirugía al 65.2% de los casos, porcentaje superior al nuestro (30,8%) y el 34,7% son tratados con cirugía más radioterapia, porcentaje igualmente superior al nuestro (16,6%). De 31 tumores no seminomatosos todos fueron tratados con cirugía más radioterapia, nosotros sólo el 0,9%. Llama la atención la discrepancia encontrada en el caso de los no seminomatosos, ya que suelen ser radioresistentes y quimiosensibles, quizá si la serie hubiese sido mayor los porcentajes hubieran sido otros.

Al revisar el artículo de Aparicio J et al. (205) concluimos que en su serie de 314 seminomas en estadio I, el tratamiento quirúrgico sólo se emplea en el 31,8% de los casos, lo que coincide con los datos aportados por nosotros (33%) mientras que la cirugía asociada a la quimioterapia (concretamente al régimen del carboplatino) se utiliza en el 68% de los casos, cifra algo superior a la encontrada por nosotros (47,4%). Estas discrepancias pudieran ser debidas a que en la serie de Aparicio se hayan encontrado factores de riesgo asociados que hayan aconsejado la indicación de quimioterapia adyuvante, pero no tenemos acceso a este dato en nuestra serie.

Procaro et al. (201) (202), en su serie de 56 seminomas, utilizan las siguientes secuencias de tratamiento: en el estadio I, practican la cirugía como único gesto terapéutico tan solo en el 2% de los casos, y asocian la radioterapia en el 92% de los casos, abandonando la quimioterapia como tratamiento en esta extensión. En el estadio II, así mismo emplean la cirugía asociada a la radioterapia en el 86% de los casos y aconsejan completar con ciclos de quimioterapia únicamente cuando la enfermedad se encuentre diseminada (2% de su casos). En nuestra serie, la política de tratamiento es distinta, de manera que en el estadio I, la cirugía por sí sola se utiliza en el 33% de los casos y la cirugía asociada a la quimioterapia se practica en el 47% de los casos, siendo la asociación cirugía más radioterapia la secuencia menos empleada con sólo un 18% de casos, al contrario de lo que acontece en la serie de Porcaro. En el estadio II, la cirugía sola la empleamos en el 14% de los casos y asociada a la quimioterapia y radioterapia en el 67% y 19% de los tumores respectivamente. Nuevamente discrepamos con la serie que estamos comentando, en nuestro caso a favor de la quimioterapia claramente. Coincidimos sin embargo con su filosofía cuando hablamos del estadio III en cuyo caso ellos aconsejan la quimioterapia como tratamiento complementario abandonando aquí la radioterapia. Para este grupo, está claro que la quimioterapia se deja como tratamiento para las metástasis diseminadas y prefieren la radioterapia a las regiones ganglionares retroperitoneales, bien de manera profiláctica en el estadio I o bien con finalidad curativa en el estadio II. Hemos de tener en cuenta que está referida a los años 1977-2000.

Lakomý et al. (206) en una serie retrospectiva de 55 pacientes que padecen tumores de células germinativas del testículo (seminomas y no seminomas) en estadio I, se observa claramente que en el caso de los seminomas (en el 95% de los casos) hay una clara preferencia por el tratamiento adyuvante con radioterapia, mientras que el caso de los tumores no seminomatosos (en el 97% de los casos) hay una clara preferencia por el tratamiento adyuvante con quimioterapia. En nuestra serie de 536 tumores, en los tres estadios, en el caso de los seminomas hay una clara preferencia (en el 49,8% de los casos) por el tratamiento adyuvante con quimioterapia y en el caso de los tumores no seminomatosos, también hay una clara preferencia (70,5% de los casos) por este mismo tratamiento.

No coincidimos con Osswald M et al. (207) cuando comparamos los diversos tratamientos en las distintas histologías ya que en su caso, los seminomas en estadio I se tratan con cirugía y radioterapia en más del 80% de los casos vs el 17,5% empleado en nuestra serie. Si comparamos ahora los tratamientos realizados a los TCGNS, se observa que en el trabajo de Osswald M, la cirugía sola se emplea en el 40% vs el 30% citado por nosotros, cifras aproximadamente semejantes, y cirugía asociada a la quimioterapia en el 30% vs el 67% que aportamos nosotros en donde se discrepa más; Cuando comparamos los estadios “regional” y “diseminado” sin embargo tendemos a coincidir más ya que en el caso de Osswald M la cirugía se asocia a la quimioterapia en más del 90% vs más del 76% en nuestro caso. Pero coincidimos plenamente con la conclusión que ellos sacan en el sentido de que en ambas series, tanto en el caso de los seminomas cómo en el de los TCGNS, la quimioterapia adyuvante se emplea con más frecuencia a medida que el estadio es más avanzado.

HISTOLOGÍA Y DEMORA

Llegados a este punto la discusión se hace muy dificultosa, pero en este caso en sentido positivo porque cualquiera de las tres histologías con la que estamos trabajando han sido atendidas antes de los 40 días más del 60%, culminándose en el caso de los “no seminomas” en más del 80% (81.6%).

Chilvers CED et al. (176), encuentran que en su serie de 257 teratomas (tumores no seminomatosos) el 33% de los pacientes es tratado antes de los 49 días desde la aparición de los síntomas mientras que en la nuestra como ya ha quedado expuesto, el 81% de estos tumores es tratado antes de los 40 días.

En el trabajo de Germá- Lluch et al. (160) se cita, para los seminomas, una cifra de 87 días por término medio desde la aparición del primer síntoma hasta el tratamiento y para los TCGNS dan una media de 129 días.

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Pamenter et al. (198) encuentran en su serie de 570 tumores de testículos, 19 TPM de los cuales 7 se desarrollan en pacientes que han sufrido seminomas (36,4%) y 11 (57,8%) en paeintes con tumores no seminomatosos (teratomas). El porcentaje absoluto de TPM es mucho mayor en la serie de Pamenter que en la nuestra (3,3% vs 0,9%), detalle que ya quedó discutido en párrafos anteriores, y así mismo discrepamos en la histología de los tumores ya que en nuestra serie de 5 TPM, 4 aparecen en pacientes que padecieron seminomas (1,6%) y uno en los que padecieron tumores no seminomatosos (0,4%).

Vírseda et al. (197) en una serie de 98 pacientes, encuentran un 4% de TPM vs el 0,9% encontrados por nosotros, si bien coincidimos en la cifra absoluta (4 TPM). De los 4 TPM encontrados en la serie de Virseda, el primer tumor fue no seminomatoso en 3 casos y uno pertenecía al grupo de “otros tumores” (tumor de células de Leydig) por lo que discrepamos con estos autores, ya que en nuestra serie ocurre lo contrario, en el sentido de que el primer tumor es un seminoma en tres de los cuatro casos, y es un tumor no seminomatoso en uno solo de los casos.

En nuestro estudio, el porcentaje de casos de TPM coincide, como ya se comentó anteriormente con el que dan Holzbeierlein JM et al. (183) pero así mismo coincidimos con ellos en la histología pues refieren que la mayoría aparecen en el grupo de los seminomas.

Lo mismo ocurre con el trabajo de Planelles Gomez J et al. (199) y Daugaard G et al. (231) que encuentran que su incidencia de TPM se da en el 100% y en el 62% de los casos respectivamente en pacientes que padecieron un seminoma.

EXTENSIÓN TUMORAL

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTOS

Detti B. et al. (192) en una serie de 106 seminomas en situación regional, encuentran que el 84% de los casos reciben tratamiento con radioterapia adyuvante (cirugía y radioterapia), el 3,4% con quimioterapia adyuvante (cirugía y quimioterapia) y en el 12% restante se asocia la cirugía a la radioterapia y quimioterapia adyuvante, lo que podríamos encuadrar en nuestra serie como “otros tratamientos”. En nuestro caso, considerando conjuntamente a seminomas y no seminomas en el mismo estadio (regional), la radioterapia adyuvante (cirugía y radioterapia) se emplea en el 9,1% de los casos y la asociación de cirugía y quimioterapia se emplea en el 70,5% de los casos. Las diferencias que se detectan pueden obedecer al hecho de considerarse en nuestra serie tanto a los seminomas como a los no seminomas. Al considerar sólo a los seminomas podemos observar que discrepamos con Detti B. et al. en el sentido de ser el gesto terapéutico de cirugía más radioterapia el más indicado en los tumores en situación regional en su serie en tanto que en la nuestra ha sido, y para la misma extensión tumoral, el de cirugía más quimioterapia, no teniendo argumentos a priori para justificar este hecho.

Jones et al. (193), en una serie de 123 tumores (seminomas y no seminomas), en el estadio I emplean cirugía sola en el 73,9% de los casos y asocian radioterapia en el 26% de los casos. En la serie nuestra, se emplea la cirugía sola en el estadio I en el 32,7% de los casos y se asocia la radioterapia, en el 10% de los pacientes. Estas diferencias pueden obedecer al hecho de que en su serie hay un 25% de teratomas.

Zagars GK et al. (208) en una serie de 62 seminomas en estadio II, publica que en el 77,4% de los casos se emplea la cirugía asociada a radioterapia adyuvante, y en el 22,5% de los casos se emplea la cirugía asociada a la quimioterapia. En nuestra serie de 247 seminomas, 22 (9%) se diagnostican en estadio II y los porcentajes se invierten de manera que la cirugía asociada a radioterapia adyuvante se emplea en el 19% de los casos mientras que la cirugía asociada a la quimioterapia se emplea en el 67% de los casos. Estas discrepancias quizá se deban a que la serie de Zagars se publica en el año 1987, además es sensiblemente menor a la nuestra y demuestra cómo la quimioterapia ha ido ganando terreno en contra de la radioterapia durante los últimos años, confirmando el cambio de criterio de los clínicos con respecto al tratamiento de los seminomas.

Hinyokika et al. (209) presentan una serie de 12 casos, manifiestamente menor que la nuestra, de los cuales 8 (66%) son seminomas tratados en los estadios I y II (sin desagregar), el 75% con cirugía y radioterapia adyuvante y el 25% con cirugía, quimioterapia adyuvante y linfadenectomía retroperitoneal (que nosotros encuadramos en otros tratamientos). En nuestra serie de 247 seminomas, se sigue discrepando también con Hinyokika ya que la cirugía y la radioterapia adyuvante se emplea en el estadio I en el 17,5% de los casos y en el estadio II en el 19% de los casos (globalmente en el 36,5% de los casos) y “otros tratamientos” se emplean en los estadios avanzados en nuestra serie por lo que no podemos comparar estos últimos datos, si bien tomamos estos resultados con cierta cautela, dado el número de pacientes de la serie.

Tampoco coincidimos con Warde P et al. (203) en el sentido de que en su serie de 364 seminomas en estadio I, se realiza orquiectomía (cirugía) sola en el 47% de los casos y cirugía asociada a radioterapia adyuvante en el 53% de los casos, mientras que en nuestra serie, la cirugía sola se aplica en el 33% de los casos y la cirugía asociada a la radioterapia se realiza solo en el 17,5% de los casos de seminoma siempre en estadio “localizado”. Estas diferencias pueden deberse al hecho de que la serie de Warde P se estudia entre los años 1981-1991 y la nuestra es mucho más reciente y por lo tanto conocemos mejor el manejo de los factores de riesgo que aconsejan seguir una pauta con tratamiento adyuvante (en este caso radioterapia)

así como sedimentar con más seguridad el concepto de tratamiento quirúrgico y política de seguimiento.

EXTENSIÓN TUMORAL Y DEMORA

Hernes et al, (210) y referidos a los seminomas, publican que una demora de 120 días desde el inicio de la clínica hasta tratamiento, se asociaba con la situación de localizado; en nuestro caso, y considerando globalmente a seminomas y no seminomas el 74.8% de los pacientes con la neoplasia localizada fueron atendidos antes de los 40 días desde diagnóstico.

Tavolini et al. (211) publican que cuando el tratamiento se efectúa antes de los 90 días la extensión está localizada, en tanto que cuando se llega a los 126 días la extensión es ya regional, todo ello referido a los no seminomas; en nuestro caso y sin desagregar por histologías el 72.4% con cualquier extensión del tumor ha sido atendido dentro de los primeros 40 días. Si nos referimos sólo a los seminomas en cualquier estadio, en nuestra serie el 66% de los mismos fue tratado antes de los 40 días.

En la literatura consultada hemos encontrado escasas publicaciones internacionales que hagan referencia a la demora terapéutica existente desde diagnóstico al tratamiento, así Bosl et al. (174) en una serie de 335 sujetos encuentra una cierta relación entre la extensión tumoral y la demora terapéutica, publicando que la demora fue de 75 días, 101 días y 134 días para las neoplasias localizadas, en extensión regional y diseminada respectivamente; en nuestro caso podemos afirmar que en nuestra serie (536 pacientes) el 72.4% fue atendido antes de los 40 días desde el diagnóstico; es cierto que Bosl contabiliza el tiempo desde que el enfermo presenta sintomatología hasta el diagnóstico y luego desde éste al tratamiento.

Chilvers CED et al. (176) en su serie de 257 teratomas ya ampliamente comentada en párrafos anteriores, encuentra que el 54% de sus pacientes que son tratados antes de los 100 días, se diagnostican en estadio I, cifra algo inferior a la nuestra aunque hay que resaltar que en nuestro caso el corte está dado en los 40 días,

existiendo 60 días de decalaje, por lo que tal vez pudiéramos coincidir en más de lo que aparenta.

EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Géczi L. et al. (181) en una serie de 2386 pacientes encuentran 72 TPM (3%) de los cuales el 48% se diagnostican en estadio I, el 23% en estadio II y el 1,3% en estadio III, en nuestra serie de 5 TPM el 80% se diagnostica en estadio I, ninguno en el estadio II y sólo 1 (20%) en estadio III.

Sonneveld et al. (212) encuentran en su serie de 445 tumores 16 pacientes con TPM (3,5% del total) de los cuales el 100% de los casos se diagnostican en el estadio I, cifra que se aproxima a la nuestra (80%) sobre todo si tenemos en cuenta los números absolutos, ya que en la serie de Sonneveld, de los 16 pacientes todos ellos se han diagnosticado en sujetos que padecen un cáncer testicular en estadio I y en nuestro caso, de 5 TPM, 4 de ellos se han diagnosticado en el estadio I del tumor primitivo.

Pero no coincidimos con Scheiber K et al. (213), que encuentra una tasa del 4,3% de TPM en una serie de 412 pacientes de los cuales el 100% se desarrollaron en pacientes que padecían un tumor testicular en estadio III.

Daugaard G et al. (231) en una serie de 695 pacientes con TCGT encuentran un 6,4% de TPM, de los cuales el 100% se dieron en el estadio I del tumor primitivo.

TRATAMIENTOS Y DEMORA

El tratamiento más indicado ha sido el quirúrgico, bien sólo (64%) o combinado (con quimioterapia en el 81% de los casos y con radioterapia en el 53%) y se ha desarrollado dentro de los primeros 40 días.

Nos vamos a comparar con otros autores que con la misma metodología aplicada a otros tumores de la enfermedad cancerosa, así Cancela Rivas G (122), en una serie de 1341 pacientes diagnosticados de cáncer de hígado, encuentra que antes de los

40 días el tratamiento quirúrgico se emplea en el 33,3% de los casos y la cirugía asociada a otros tratamientos en el 32,5% de los casos; Cabrera Cabrera JA (118) refiere en su trabajo que sobre un total de 4452 pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga se emplea antes de los 40 días desde el diagnóstico la cirugía sola en el 41% de los casos y asociada a otros tratamientos en el 38%; Coincidimos con López Figueras A (120), que en una serie de 1023 mujeres que padecen cáncer de ovario, encuentra que antes de los 40 primeros días desde el diagnóstico, se emplea la cirugía sola en el 71% de los casos y la cirugía asociada a la quimioterapia en el 70% de los casos. Fernández Huertas R (123), en una serie de 1199 mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix, encuentra que antes de los 40 días desde el diagnóstico, reciben tratamiento quirúrgico el 53% de los casos y se practica cirugía asociada a quimioterapia en el 56% de los casos. Romera Garrido P (117), en una serie de 725 tumores de esófago, encuentra que el tratamiento quirúrgico se practica antes de los 40 días desde el diagnóstico en el 60% de los casos.

Por todo ello no es incoherente concluir que más que la demora en sentido estricto lo que hay que tener en cuenta es la naturaleza de las diferentes neoplasias.

Bell D et al. (214) en una revisión de cinco trabajos epidemiológicos que estudian el impacto del retraso de la cirugía sobre la evolución de estos pacientes, refieren que es bastante difícil llegar a conclusiones sólidas en este sentido, dado que primero la definición del retraso es controvertida (ellos adoptan la media de días que transcurren desde el diagnóstico hasta la orquiectomía) y en segundo lugar tan sólo un estudio de los 5 habla de cierta influencia de dicho retraso sobre la supervivencia global

MORTALIDAD

Lamentablemente el CDCP con motivo del día mundial del cáncer publica lo siguiente: “La mortalidad por cáncer supera a la suma de mortalidad por SIDA, paludismo y tuberculosis a nivel mundial” y estima un incremento del 80 % de la misma para el año 2.030 en los países en vías de desarrollo (215).

La mortalidad por esta tumoración ha disminuido grandemente en los países de Europa occidental, no habiendo sucedido lo mismo en los países de la Europa oriental.

Se piensa que la mortalidad por estos tumores debe desaparecer casi totalmente y ello podría conseguirse con una apropiada política de inversión en diagnóstico y tratamiento, como se ha podido comprobar al comparar los países de la Europa central y del este con la occidental (216).

Curiosamente se ha podido comprobar que aún aumentando la incidencia de presentación de estos tumores, la mortalidad ha disminuido, así se ha visto en Escocia, Dinamarca, Polonia y en Inglaterra y Gales (217) (218) (219)

Por el contrario, en países del continente africano, como encontramos en el caso de Nigeria, la mortalidad sigue siendo alta (20%), muy probablemente como consecuencia del retraso a la hora de acudir al médico y la escasez de medios de diagnóstico y terapéuticos (162).

Rosen et al. (220) publica que la mortalidad en la Europa Occidental es mayor que en el norte de Europa, al ser nosotros Europa Occidental nos comparamos con sus datos comprobando que la mortalidad en nuestra serie es menor (7,8% vs 6,8%).

La mortalidad encontrada por nosotros ha sido de 6.8 %, al unir la debida estrictamente a la progresión tumoral y la secundaria a complicaciones clínicas, no hemos encontrado en la literatura ninguna referencia a este evento, en el caso del SEER, es conocido que no hacen referencia a tasas inferiores al 10%.; no obstante Hinyokika K. et al. (221) encuentra en una serie de 115 tumores una mortalidad por progresión tumoral del 14%, conviene señalar que su serie se corresponde con el final de los años ochenta.

Coincidimos plenamente con Albers P et al. (222) que en una serie de 252 pacientes encuentran una mortalidad debida a la enfermedad similar a la nuestra (6,8%).

En cualquier caso la ACS (223), publica para el 2011 un total de 8290 casos con un número de fallecidos de 350, lo que arroja un saldo de mortalidad del 4.2%, algo menor que la encontrada en nuestra serie.

MORTALIDAD Y EDAD

La edad media de los pacientes fallecidos en nuestra serie ha sido de 39 años, lo que coincide prácticamente con los datos del SEER (136) que encuentran una edad media de muerte de 40 años para el periodo 2004-2008, cifra prácticamente superponible a la encontrada en nuestra serie.

La edad media que publica la AECC (223) es superior a la encontrada por nosotros, 45 vs 39 años.

Fossa et al. (225) encuentran una mayor mortalidad entre los pacientes de 40 y más años, tomando una serie que comprende 27.948 pacientes.

Wheater MJ et al. (194) en un interesante trabajo sobre tumores de testículo en sujetos mayores de 60 años (en total 60 pacientes con una edad media de 67 años), citan una mortalidad del 6,7%. Es difícil compararnos con estos autores ya que nuestro punto de corte son los 34 años. En nuestro caso, de los 213 pacientes que tienen más de 34 años, fallecen por progresión tumoral 22 lo que supone el 10% de todos ellos.

MORTALIDAD E HISTOLOGÍA

Hemos detectado una mayor mortalidad en aquellos pacientes diagnosticados de tumores de células germinales, en los que el tumor se correspondió con el grupo histológico de los TCGNS. En este grupo, la mortalidad global encontrada por nosotros fue del 7,6%, teniendo en cuenta que el 48,5% fue debida a progresión tumoral y el 16,7% fue debida a causas no relacionadas con el tumor.

Horwich A et al. (226), concluye en su serie de 103 seminomas en estadio I, que ningún paciente muere por progresión tumoral, dato al que nos aproximamos bastante dado que nosotros aportamos una mortalidad del 1,5% en pacientes de iguales características, debiendo tener en cuenta que los datos de nuestra serie están basados en una muestra de 247 seminomas

A idénticos resultados llega Fossa et al. con independencia de la etnia y del status socioeconómico; en nuestra serie los pacientes eran todos de la misma etnia, lo que robustece el resultado (225).

Sundström J et al. (227), en una serie de 88 pacientes, en el caso de los seminomas, encuentran una mortalidad asociada a la progresión tumoral del 3% y en el caso de los TCGNS, la mortalidad por progresión es del 8%, datos parejos a los nuestros en los que la progresión tumoral es causa de muerte en el 2,4% de los seminomas y en el 6,8% de los TCGNS, lo que confirma, tal y como concluyen estos autores, la necesidad de realizar un seguimiento estrecho a los TCGNS.

Pizzocaro G et al. (228), al estudiar una serie de 690 TCGNS, encuentran una mortalidad global por progresión tumoral del 3,6%, la mitad de la encontrada por nosotros en nuestra serie de 234 TCGNS (7,6%). Estas diferencias pudieran ser debidas a dos razones; la primera que en la serie de Pizzocaro el estadio de los tumores es bajo, y la segunda que la muestra es más del doble de la nuestra.

En una serie de 364 seminomas en estadio I, Warde P et al. (203), encuentran una mortalidad por progresión tumoral de sólo 1 paciente (0,25%) cifra algo inferior a la nuestra (2,4%) pero hay que recordar que Warde P sólo habla de pacientes en estadio localizado mientras que nosotros no hemos disgregado la extensión tumoral.

Para Germá JR et al. (229), que como en nuestro caso no especifica estadio, la mortalidad global en su serie de 299 pacientes es del 9%, un poco más alta que la nuestra; fallecen en total 27 pacientes, de los cuales 21 (78%) padecían un TCGNS y 6 (22%) eran seminomas. En nuestro caso, en los resultados, y teniendo en cuenta que tanto ellos como nosotros, para comparar equitativamente ambas

series, incluimos todas las causas de muerte y no sola la debida a la progresión tumoral, nos acercamos a la cifra de la mortalidad para los seminomas (25%) pero sin embargo nos alejamos de la cifra dada para los TCGNS (38%), probablemente estas diferencias sean debidas a que el trabajo de Germá está firmado en el año 1996.

MORTALIDAD Y EXTENSION TUMORAL

Nos ha resultado, al menos curioso, que exista un mayor número de pacientes fallecidos en el caso de la “extensión localizada” (9) con respecto a la “regional” (2), sin embargo debemos tener presente que en la primera, el numero de neoplasias encontradas ha sido de 401, en tanto que en la segunda, el numero ha sido de 44; la “extensión diseminada”, aún siendo mayor en número de pacientes diagnosticados que en la “extensión regional” (87 vs 44) y sensiblemente menor que la “localizada”, es la que ha presentado una mortalidad mayor, lo que resulta totalmente coherente.

En la serie ya citada de Sundström J et al. (227), si analizamos los totales, de los 88 pacientes, fallecen por progresión tumoral 5 pacientes (5,6%), de los cuales el 1,1% habían sido diagnosticado en el estadio I, otro 1,1% en el estadio II y el 3,4% en el estadio III; nuestra serie es más amplia y en términos generales los resultados nos parece más coherente que la de Sundström J, quizá por la razón anteriormente expuesta.

Choo R et al. (230) al revisar una serie de 88 pacientes también, diagnosticados de seminoma en estadio I, encuentran que ningún paciente falleció, mientras que en nuestro caso, para el mismo estadio e histología la mortalidad representó un 1,5%, pero hay que tener en cuenta que nuestra muestra es mucho más amplia (247 pacientes).

Daugaard G et al. (231) en su serie de 695 pacientes que padecen cáncer de testículo en estadio I (sin desagregar la histología) encuentran una mortalidad por progresión tumoral del 1,2%, cifra muy semejante a la nuestra.

MORTALIDAD Y TRATAMIENTO

En el caso de Oliver RT et al. (204) que aportan una serie de 224 seminomas en estadio I, tras el tratamiento con radioterapia adyuvante, solo un paciente (1,2%) fallece por progresión tumoral. Ningún paciente fallece tras dar quimioterapia adyuvante y dos (2,6%) pacientes del grupo que fue tratado con cirugía solamente fallecen así mismo. En nuestra serie de 536 pacientes (todos los estadios y todas las histologías) fallecen por progresión tumoral dos pacientes (0,4%) tratados con radioterapia adyuvante, 22 pacientes (4,1%) tratados con quimioterapia adyuvante y tres pacientes (0,6%) tratados solo con cirugía. Llama la atención la mayor mortalidad de nuestra serie registrada en el grupo tratado con cirugía y quimioterapia adyuvante, circunstancia que puede ser debida a que en el caso de Oliver el número absoluto de pacientes tratados con esta secuencia es de 78 y en nuestro caso asciende a 274, además hemos de tener en cuenta que Oliver se refiere a seminomas en estadio I y nosotros estamos estudiando el grupo de seminomas, TCGNS y otros tumores en todos los estadios (I, II y III) y por último, la secuencia de tratamiento más frecuente en nuestro caso es precisamente la asociación cirugía y quimioterapia (58,8%) mientras que el caso de Oliver esta secuencia es del 35%.

Un tanto de lo mismo podemos decir al compararnos con Warde et al. (232) que publica una mortalidad en el caso de la cirugía de 0.4%, pero cumple esta condición (cirugía y muerte) sólo un paciente de una serie de 471.

Horwich A et al. (226) obtienen excelentes resultados con la cirugía solamente, ya que en su serie de 103 seminomas en estadio I, no relatan ningún fallecimiento, resultado al que nos acercamos ya que para nosotros, insitimos sin desagregar ni histología ni estadio, la mortalidad por progresión tumoral en los sujetos sometidos a cirugía es tan solo de 3 pacientes del total de nuestra serie de 536, lo que supone un 0,6% y si estudiamos a los seminomas en el estadio I, la mortalidad nuestra es del 1,5% como ya se ha citado en párrafos anteriores; sin embargo hay que tener en cuenta que en la serie de Horwich hay 17 pacientes (el 16,5% de los casos) que sufren recidiva tumoral a nivel de los ganglios retroperitoneales y que

forzosamente han debido ser rescatado con quimioterapia o radioterapia adyuvante.

Para Kearsley JH et al. (233) en una serie de 270 seminomas en estadio I que han sido tratados con radioterapia adyuvante, la mortalidad ha sido del 1,4% por regresión tumoral mientras que en nuestro caso, sin especificar el estadio ni la histología, han fallecido por progresión tumoral 2 pacientes (4,6%) de los 43 a los que se les aplicó dicha secuencia.

MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

En nuestro caso no hemos detectado asociación entre ambas variables, lo mismo que les ha sucedido a otros autores cuando estudian otras estirpes tumorales, López Figueras A (120), Rodríguez Arrévola N (121) y Fernández Huertas R (123) cuando estudian el cáncer de ovario, linfoma de Hodking y cáncer de cérvix respectivamente. Sin embargo sí encuentran asociación Cabrera Cabrera (118), Romera Garrido P (117), Cancela Rivas G (122), y García Rosado M (119), cuando estudian el cáncer de vejiga, esófago, hígado y mama respectivamente.

Hermes et al. (210) en una serie de 352 sujetos encuentra una menor mortalidad entre los sujetos que son atendidos antes de los 90 días desde diagnóstico, en nuestro caso y aunque las diferencias no hayan sido significativas encontramos algo parecido, si bien nuestro punto de corte ha sido de 40 días, cabe preguntarse si hubiéramos situado el punto de corte en los tres meses hubiésemos alcanzado la significación.

MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Coincidimos con Muñoz Vélez et al. (234) que en una serie de 64 pacientes encuentran un 7,8% de TPM (5 pacientes) con una mortalidad del 20%, similar a la encontrada por nosotros.

Hentrich M et al. (179) en su serie de 47 TPM comentada anteriormente, no tienen ningún fallecimiento por progresión tumoral.

Ohyama C. et al. (235), en una serie de 9 TPM sobre un total de 274 pacientes, presentan una mortalidad del 11% sensiblemente menor a la encontrada por Muñoz Vélez y nosotros, y muy semejante a la encontrada en la serie de Sonneveld et al. (212) que es del 12,5% y a la encontrada por Holzbeierlein J et al. (183) que en una serie de 58 TPM es del 11%.

SUPERVIVENCIA

Ya se comentó anteriormente que la curva de supervivencia global, en nuestro caso, no presenta la clásica morfología que presenta en el caso de otros tumores. Nuestra supervivencia es excelente, hasta el punto de que los tumores de testículo pueden considerarse como el paradigma del cáncer curable, dicho sea esto con toda la prudencia que hay que tener cuando hablamos de cáncer.

Estas diferencias pueden visualizarse muy bien si comparamos nuestra curva con la curva de supervivencia del cáncer de esófago (117), en la que se observa la caída de la misma, el típico “hachazo”, ya durante el primer año.

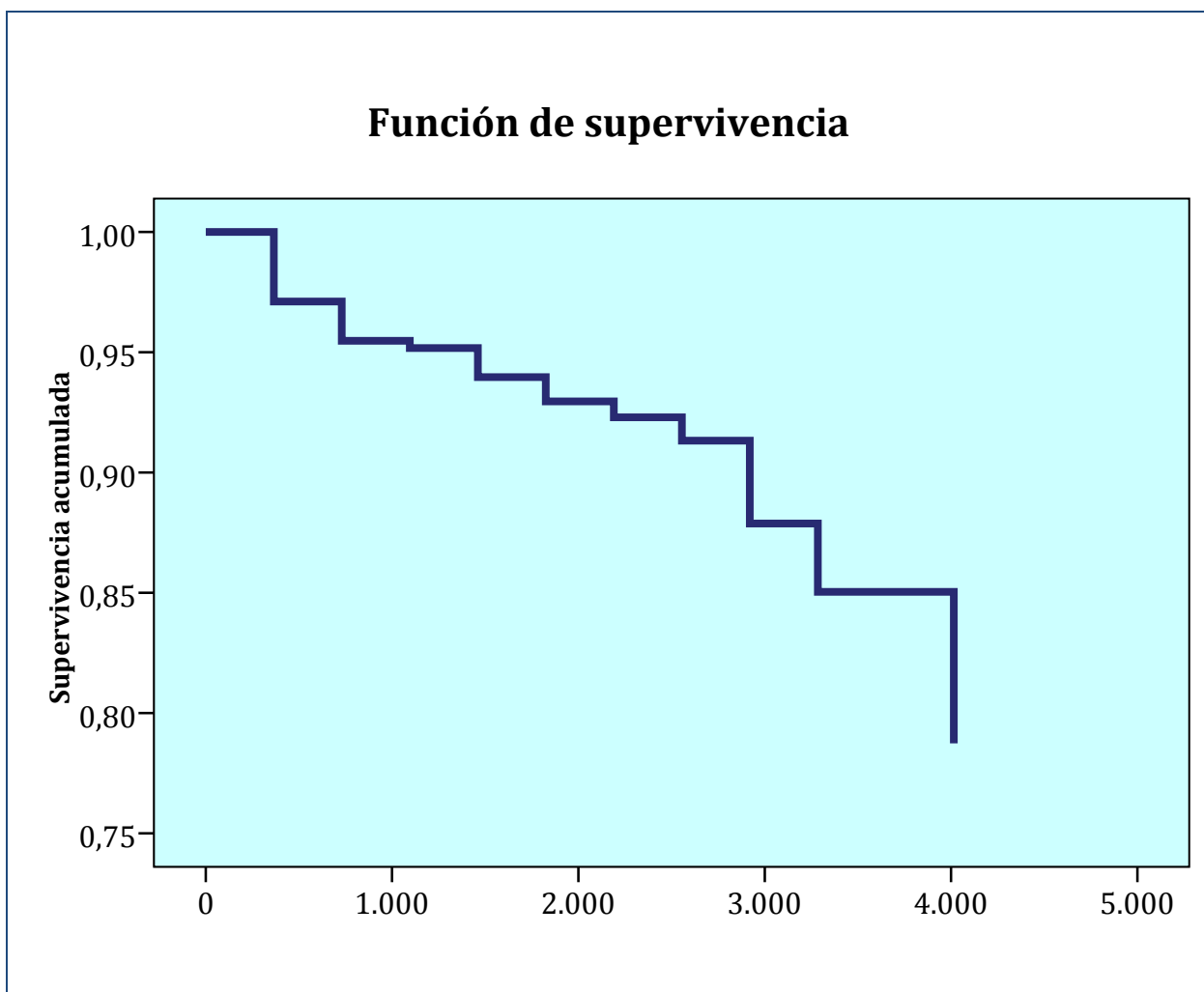


Gráfico 30: Curva de supervivencia específica global en el cáncer de testículo

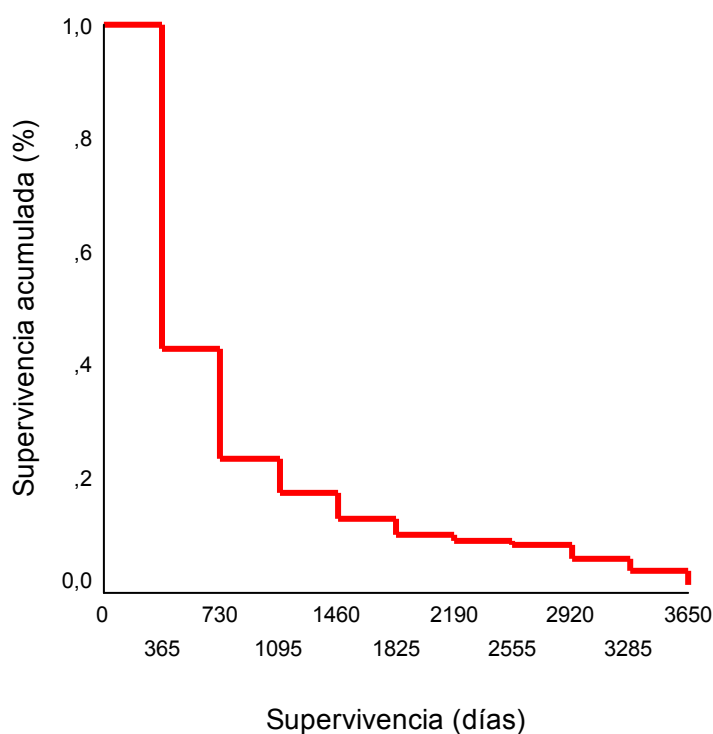


Gráfico 31: Curva de supervivencia específica global en el cáncer de esófago

La supervivencia global, encontrada por nosotros, 97% en el primer año coincide prácticamente con la publicada por el SEER (96.1%), a los cinco años la supervivencia de la serie americana es del 96%, algo mayor que la encontrada por nosotros, 93%, siendo igualmente menor en nuestra serie a partir del sexto año, en la serie del SEER oscila entre 95.9% y 95.4% mientras que en nuestro caso ha oscilado entre el 92% y el 85% (236).

Tandstad T et al. (237) en una serie de 1384 pacientes a los que sigue durante 5 años y dos meses, encuentra una supervivencia de 99.6, y en nuestra serie la supervivencia global encontrada a los 5 años ha sido del 93% y a los 10 años del 85%.

En los registros de cáncer poblacionales españoles, que lo han recogido, la supervivencia a los cinco años ha sido para el País Vasco del 93.5%, en Tarragona

89%, vs la encontrada por nosotros para el mismo periodo que ha sido del 93% (238) .

Gondos et al. (239), analizando la supervivencia en once países europeos, publican una supervivencia inferior a la nuestra en Cracovia y Estonia (89.1 y 81.6 respectivamente), siendo muy parecida a la de nuestra serie en Slovenia, Turín, La Toscana, Eindhoven, Escocia, Finlandia, Noruega y Genova.

Bigg y Schwartz presentan unos resultados bastante parecidos a los nuestros en lo que hace referencia al año y dos años 98% y 97% respectivamente, vs 97% y 96% de nuestra serie. Al quinto año nuestra supervivencia ha sido menor 93% vs 96% (185).

Francis R (240), encuentra una supervivencia algo menor que la nuestra a los cinco años (82% vs 93%) en una serie de 303 sujetos.

La supervivencia específica encontrada por Cooper DE et al. (148) a los 5 años es superior a la nuestra (97,7% vs 93%) en una serie de 330 pacientes. Lo mismo nos ocurre con la supervivencia encontrada por Hernes EH et al.(210) que la cifran en el 99% a los 5 años en su serie de 357 tumores.

SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO

Se ha podido detectar un incremento en la supervivencia global en nuestra serie, pasando del 94% en el primer quinquenio (1991-95) a un 97 % en el ultimo (2006-10), al igual que le ha sucedido a Verhoeven et al. (241), que analiza la supervivencia a los 10 años pero con una serie de 167 tumores.

Lo mismo ocurre en Estonia en donde la supervivencia ha mejora notablemente aunque Aareleid T et al. (242) concluyen en su estudio que no tanto como en países más desarrollados que el suyo. Según sus resultados, la supervivencia global mejoró desde un 48% en el periodo comprendido entre los años 1985-1989 a un 76% en el periodo comprendido entre 2000-2004. Según los propios autores, estos resultados pueden deberse a que en estos países aún hoy no se realiza una

aproximación multidisciplinar al diagnóstico y tratamiento de estos tumores así como a un retraso en el diagnóstico de los mismos.

Xu Q et al. (243), insisten, cómo en la mayoría de la bibliografía revisada, en que la supervivencia ha ido aumentando en los últimos años, de manera que en su serie de 253 pacientes, ésta aumenta desde un 46% a un 92% en el periodo comprendido entre los años 1968 y 1999, refiriendo que ha sido significativamente mejor para el seminoma (91%) que para los TCGNS (77%). Justifican esta mejora, aunque en nuestro medio esta circunstancia no se haya producido, en la existencia de campañas de prevención del cáncer testicular por medio del autoexamen.

SUPERVIVENCIA Y EDAD

La diferente expectativa de vida entre los menores y los mayores de 34 años no se ha debido al azar 5368 días vs 4533 días para menores y mayores de 34 años respectivamente ($p < 0.001$)

Robert Fallon, Andrew Olshan y Acott Saxman (244), publican una supervivencia del 90% en la población de 15 a 19 años y la encontrada por nosotros para menores de 34 años ha sido del 97%, si bien hay que aclarar que no coinciden los grupos etarios. Por otra parte la mortalidad en nuestra serie ha sido mayor entre los de 34 y más años.

Coincidimos más con los grupos etarios que publican Aareleid T et al. (242) los cuales toman como punto de corte los 30 años, de manera que observan que la supervivencia a los 5 años, obtenida en un periodo de estudio que abarca desde 1985 al 2004 en Estonia, es mejor en el grupo de pacientes que tienen menos de 30 años (93,3%) con respecto a los mayores de 30 años, siendo la nuestra en el grupo etario correspondiente a los menores de 34 años del 97%. Las causas de estas diferencias ya han sido comentadas en el párrafo anterior.

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

Verhoeven et al. (241) publican una supervivencia mayor entre los pacientes con seminomas con respecto a los sujetos que padecen un tumor de testículo, de los denominados TCGNS.

La serie del SEER presenta, al igual que nosotros, una mayor supervivencia entre los pacientes con seminoma que entre los etiquetados como TCGNS, siempre referida a los 10 años (98%, 91% y 92% para seminomas, TCGNS y “otros tumores” respectivamente), no obstante nuestra supervivencia ha sido menor (92%, 83% y 69% para seminomas, TCGNS y “otros tumores” respectivamente); debemos aclarar que en el caso de “otros tumores”, en la serie del SEER se desagrega a los coriocarcinomas, que presentan una supervivencia del 46%, y en nuestro caso los hemos englobado conjuntamente en “otros tumores” (185) .

En estudio multicentrico, Germá JR et al. (245), sobre una serie de 1250 pacientes encuentra una supervivencia a los tres años de 98% y del 94% para seminomas y TCGNS respectivamente vs 99% y 95% encontrada en nuestra serie.

Zagars et al. (246), con 477 pacientes del Anderson Cancer Center encuentra una supervivencia para los seminomas a los 20 años del 79%, en tanto que en nuestra serie la supervivencia para la misma presentación histológica a los 10 años ha sido del 92%.

R Francis et al. (240), publican en una serie de 303 tumores de células germinales de testículo en estadio I, cuya supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 82% en el caso de los seminomas y del 69% en los TCGNS, en nuestra serie de 536 tumores, y contemplando todos los estadios hemos obtenido una supervivencia a los cinco años de 96% y 94% para seminomas y TCGNS respectivamente, si ahora lo contemplamos a los nueve años nuestra supervivencia ha sido de 92% para seminomas y 83% en los TCGNS.

La expectativa de vida mayor se ha encontrado en los casos de los seminomas (5274 días), seguidos por los TCGNS y de “otros tumores” con una expectativa de vida de 4889 y 2182 respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia publicada por el SEER (136) para la extensión “localizada”, “regional” y “diseminada” a los cinco años es de 99%, 96 % y 72% vs 97%, 90% y 73% para idénticas extensiones entre nuestros pacientes.

Tabla 27: Tabla comparativa de la supervivencia relativa entre el SEER y nuestra serie

	SEER	Nosotros	
	Cinco años	Cinco años	Diez años
Localizado	99	97	93
Regional	96	90	90
Diseminado	72	73	50

Puede comprobarse como a los 10 años en el caso de los “diseminados” la supervivencia cae de un modo muy importante, de aquí la necesidad de llegar al diagnóstico de la neoplasia lo más pronto posible y en este caso no se necesita una inversión económica elevada.

La media encontrada en la expectativa de vida ha sido de 5537, 3192, y 2667, días para “localizado”, “regional” y “diseminado”.

Deti et al. (192) en su serie de seminomas en estadio II ya ampliamente comentada en párrafos anteriores, encuentran una supervivencia a los 5 años del 96%, dato muy semejante al nuestro ya que para la misma histología y estadio damos una supervivencia del 95%.

Kennedy BJ et al. (247), en una serie de 3285 tumores refieren que en el caso de los seminomas en estadio I, la supervivencia a los 10 años supera el 96% (en nuestro caso es del 98,6%) y en el caso de los TCGNS en el mismo estadio es del 87% mientras que en el caso de esta última histología, referida al estadio III es del 22% (en nuestro caso sin especificar la estirpe tumoral es del 50%). Hay que decir que este artículo data del año 1987 con lo que se pone de manifiesto, cómo ya intuían sus autores en aquel momento, el impacto favorable que ha tenido la quimioterapia en el pronóstico de estos tumores.

En la serie de 695 tumores de Daugaard G et al. (231), la supervivencia encontrada a los 10 años en el estadio I es del 98,6% siendo la nuestra del 93%.

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

La razón de agrupar los tratamientos de este modo ha obedecido a la gran dispersión de actitudes terapéutica seguidas, porcentajes que han oscilado entre un 0.2% (un paciente) y 0.4%.

Hemos tenido que abordar el problema de los tratamientos adecuándonos a lo que publica la literatura que sólo mencionan el método de Kaplan Meier pero no realizan el método actuarial, por ello nosotros aportamos además el conocimiento de la media de días de supervivencia por cada gesto terapéutico; en este sentido podemos compararnos con:

Kamba et al. (248) que en una serie de 425 pacientes encuentra una supervivencia a los 10 años de 79.94% y del 94% para la quimioterapia y radioterapia respectivamente, en tanto que nosotros ambas actitudes terapéutica han logrado una supervivencia del 79% y el 93% respectivamente.

B. van der Werf-Messing (249), en una serie de 460 tumores testiculares (257 seminomas y 203 no seminomas) encuentra una supervivencia en los pacientes tratados con cirugía y radioterapia del 90%, aunque no especifica el periodo de

seguimiento, en nuestra serie y para la misma terapia combinada la supervivencia a los 5 años fue del 98% y a los 10 del 93%.

Aparicio J et al. (205) , en una serie de 314 seminomas en estadio I, la tasa de supervivencia a los 5 años en los pacientes tratados con cirugía solamente, es del 93,4% alcanzando el 96,2% en los pacientes a los que se les asocia ciclos de quimioterapia. En nuestro caso, sin especificar histología ni estadio, la supervivencia a los 5 años es del 96% en los casos en los que se realiza cirugía y del 92% en los casos en los que se asocian cirugía y quimioterapia, diferencias que (sobre todo en este último caso) pueden ser debidas a que como ya se ha apuntado en párrafos anteriores, el grupo de los seminomas (y sobre todo en el estadio I) tiene un mejor pronóstico que el resto de los tumores.

Warde et al. (232) recogen en una serie de 471 seminomas en estadio I una supervivencia cáncer específica del 99% en otros dos grupos de tratamiento, cirugía sola y cirugía asociada a radioterapia.

Parecidos resultados a los nuestros obtienen Porcaro et al. (201) los cuales refieren una tasa de supervivencia, en el caso del seminoma en el estadio I tratado con cirugía asociada a radioterapia, del 97% a los 7 años siendo la nuestra (sin especificar histología ni estadio del 98% a los 5 años). En el caso del estadio “regional”, los pacientes tratados con cirugía asociada a radioterapia o quimioterapia adyuvante, la supervivencia a los 7 años es del 100% y en nuestro caso, sin especificar histología ni estadio, razón que pudiera justificar las diferencias encontradas, es del 98% y del 92% a los 5 años respectivamente.

Tambien en el caso del seminoma en estadio I, Kearsley JH et al. (233) en su serie de 270 pacientes encuentran una supervivencia excelente en los pacientes a los que se les aplica radioterapia adyuvante, 97% a los 5 años, cifra semejante a la nuestra, que sin especificar histología ni estadio, es para este tratamiento del 98%.

SUPERVIVENCIA Y DEMORA

Los datos encontrados en la bibliografía se ocupan de relacionar la demora desde la aparición de la clínica hasta el diagnostico (251) (252) (160), así Bosl et al.

(174), abordan el problema, como se ha visto más arriba, relacionando la demora con los estadios de presentación y encuentra una asociación en el sentido de a más tiempo peor estadio, y por ende peor supervivencia.

En nuestro caso hemos intentado relacionar la demora entendida como el tiempo que pasa desde el diagnóstico al tratamiento y en este sentido otros investigadores al abordar la enfermedad cancerosa en otras localizaciones anatómicas han podido encontrar que en la inmensa mayoría de las ocasiones no había asociación por haberse tratado habitualmente dentro de los primeros 40 días y en otras ocasiones se ha detectado una asociación inversa, es decir que a mayor demora mayor supervivencia, pero demuestran que esta asociación era debida a la presencia de “confounding”, como le ha ocurrido a Romera Garrido en su estudio sobre el cáncer de esófago, Cabrera Cabrera en el de vejiga, Rodríguez Arrébola en el linfoma no Hodgkiniano, Fernández Huertas en el cáncer de cérvix y Cancela Rivas en el hepatocarcinoma (117) (118) (121) (123) (122) .

Chilvers CED et al. (176) sin embargo, encuentran en una serie de 257 teratomas, que las diferencias son estadísticamente significativas cuando estudian supervivencia libre de enfermedad y retraso en el tratamiento, en el sentido de que con sorpresa para ellos, demuestran que en los pacientes en estadio III existe una relación inversa entre retraso y supervivencia, no existiendo relación entre estas variables en los pacientes en estadio I.

Por el contrario, para Hernes EH et al. (210) un retraso en el diagnóstico y tratamiento de más de 90 días supone una disminución significativa de la tasa de supervivencia cáncer específica a los 5 años.

Cheung W Y et al (253). en una serie de 80 pacientes, refieren que el retraso desde el diagnóstico hasta el tratamiento (orquiectomía) ha sido de 7 días de media y que la supervivencia en su serie ha sido a los 5 años del 97% en el caso de los seminomas y del 84% en el caso de los TCGNS, siendo la nuestra a los 5 años del 93% en los pacientes que han sido tratados antes de los 40 días desde el diagnóstico. Estos autores concluyen en su trabajo que el retraso puede influir en la supervivencia de estos pacientes aunque a juzgar por los datos, debemos decir

que en este caso su demora ha sido prácticamente insignificante y que sin duda en sus resultados globales, que no son malos, han debido influir otras circunstancias en cuanto al diagnóstico y tratamiento como una estadificación anómala por falta de marcadores tumorales, un informe anatomopatológico deficiente o un manejo terapéutico postoperatorio menos adecuado.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Cabe la posibilidad de tratar y hacerlo con éxito un tumor y posteriormente el paciente fallece pero por otro diferente al primero, por ello podemos afirmar que los tumores primarios múltiples juegan un importante papel en la esperanza de vida de los pacientes.

La presencia de tumores primarios múltiples en nuestro trabajo, no ha aportado nada a la supervivencia, debido casi con toda seguridad al número de los mismos, sólo 5 casos.

Sin embargo la presencia de estos a la hora de abordar la supervivencia tiene bastante interés, así en tumores de vejiga y de esófago se ha podido comprobar cómo influye negativamente en la supervivencia de los pacientes (117) (118).

Lo mismo ocurre en el caso de los tumores de testículo y así Geczi et al. (181), hablan de una supervivencia menor en estos pacientes frente a los que no padecen TPM y refieren que en los casos en los que el tumor es sincrónico la supervivencia a los 5 años se estima en el 84%, mientras que en los casos en los que el tumor es metacrónico se estima en el 93%, supervivencia algo mayor, probablemente por el seguimiento activo de los pacientes que ya han sufrido un tumor, lo que implica un diagnóstico y tratamiento más precoz del segundo tumor. La supervivencia media en este caso es del 89% a los 5 años, notablemente inferior como se dijo anteriormente a la supervivencia de los pacientes que no sufren otro tumor, que alcanza en nuestra serie el 93%.

A similares resultados llega Fossa et al. (254) los cuales en una serie de 175 TMP sincrónicos estiman una supervivencia a los 10 años del 85% y en el caso de los 287 tumores de presentación metacrónica la estiman en el 93%.

Curiosamente y en desacuerdo con todo lo dicho hasta ahora, Pamenter et al. (198), en su serie de 570 pacientes con 19 TPM, hablan de una supervivencia global a los 4 años del 95%.

DISCUSIÓN DEL COX

Recordemos que en nuestro caso, se mostraron como factores pronósticos negativos la edad (los de 34 y más años respecto a los menores de 34 años), la histología (los tumores agrupados como “otros tumores” respecto de los “seminomas”) y la extensión “diseminada” con respecto a la “localizada”.

A conclusiones parecidas a las nuestras llega Fossa SSD et al. (225), que encuentran como factor pronóstico negativo la edad (de 40 y más años).

Por su parte Ataergin et al. (255), encuentran como factor decisivo un estado avanzado de la enfermedad, es decir la diseminación del tumor, algo parecido nos ha sucedido a nosotros.

Camarena et al. (256) publican que la influencia en la supervivencia se centra en la histología y el estadio.

Ariza Villaró et al. (257), concluyen en su trabajo que los estadios avanzados son un factor de mal pronóstico al tener mayor riesgo de muerte, lo que coincide con nuestros resultados, sin embargo discrepamos con ellos en lo que respecta a la edad.

Vírseda et al. (258), coincide con nosotros en cuanto que refieren en su artículo que los estadios avanzados (estadio “diseminado”) y los tumores “no germinales”, que nosotros hemos etiquetado como “otros tumores”, tienen un peor pronóstico.

Coincidimos con Sant M et al. (259) en cuanto que estos autores citan como factor pronóstico negativo el estadio “diseminado”.

CONCLUSIONES

- 1.- La edad media de nuestros pacientes ha sido de 33.5 años (con una desviación estándar de 13.6) y una mediana de 31 años.
- 2.- Las dos formas histológicas (Seminoma y no seminomas) han presentado una distribución muy parecida (46% vs 43%), el 75% se han detectado en extensión tumoral localizada.
- 3.- Los gestos terapéuticos más frecuentemente indicados son la cirugía más quimioterapia y solo cirugía.
- 4.- La mortalidad encontrada a lo largo del periodo de estudio ha sido del 6,2% por progresión de la neoplasia, 0,6% por complicaciones clínicas y 1,1% no relacionada con el tumor.
- 5.- La supervivencia específica encontrada ha sido del 97% al primer año, del 93% a los cinco años y del 85% a los 10 años.
- 6.- La extensión localizada ha sido la que ha presentado una mejor supervivencia; el tratamiento quirúrgico, bien solo o combinado con radioterapia han logrado una mayor expectativa de vida.
- 7.- Sólo se han mostrado factores pronósticos, en este caso negativo las siguientes variables:
 - Edad de 34 y más años con respecto a los menores de 34 años.
 - Extensión tumoral “diseminado” con respecto a “localizado”.
 - Otras histologías con respecto a seminomas.
- 8.- En ningún momento hemos podido demostrar que la demora de 40 días y más desde el diagnóstico a tratamiento haya intervenido en la supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Germá Lluch JR, Aparicio Urtasún J, Pilulats Rodriguez. Tumores germinales gonadales. En: Tratado de Oncología. Barcelona: Publicaciones Permaneyer, 2009. P. 99-102.
- (2) Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM., . GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- (3) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- (4) Programa GLOBOCAN de la OMS GLOBOCAN Europa. <http://globocan.iarc.fr/>
- (5) Programa GLOBOCAN de la OMS GLOBOCAN España. [http:// globocan espana.mht/](http://globocan.espana.mht/)
- (6) Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
- (7) Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004 Apr; 22(1):2-14. Epub 2004 Mar 18.
- (8) de Graaff WE, Oosterhuis JW, de Jong B, Dam A, van Putten WL, Castedo SM, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H. Ploidy of testicular carcinoma in situ. Lab Invest 1992; 66 (2): 166-8.).
- (9) Ottesen AM, Skakkebaek NE, Lundsteen C, Leffers H, Larsen J, Rajpert-De Meyts E. High-resolution comparative genomic hybridization detects extra chromosome arm 12p material in most cases of carcinoma in situ adjacent to overt germ cell tumors, but not before the invasive tumor development. Genes Chromosomes Cancer 2003; 38 (2): 117-25.

- (10) Robert J Motzer, George J Bosi. Testicular Cancer in: Harrinson's Principles of internal Medicine 8th Edition. Juli 23;2004, pag.:1045.
- (11) Dieckmann KP, Loy V, Büttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. 1993 Mar;71(3):340-5.
- (12) Soto Delgado M, Pedrero Márquez G*, Ramírez Chamorro F, Rodríguez-Rubio Cortadellas F, Sánchez Bernal C, González Moreno D. Neoplasia testicular bilateral sincrónica. Presentación de un nuevo caso. Actas Urol Esp. 2007; 31(1): 58-60.
- (13) Karellas ME, Damjanov I, Holzbeierlein JM. Neoplasia de la célula germinal intratubular de los testículos, biopsia testicular contralateral y cáncer bilateral de testículo. Urol Clin N Am 34 (2007): 119-125.
- (14) Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, et al. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. J Natl Cancer Inst 1991; 83:1391-1395.
- (15) Oliver RTD. Epidemiology of testis cancer. In: Comprehensive text-book of genitourinary oncology. Vogelzang, Scardino, Shipley and Coffey Eds., Wilians and Wikins, Baltimore, USA, 1996; 923-931.
- (16) Grove JS. The cryptorchid problema. J Urol 1954;71:735-41.
- (17) Cózar JM, Tallada M, Espejo E. Etiopatogenia, historia natural y clínica de las neoplasias testicul In: "Tratado de Oncología Urológica". 1ª ed., L. Resel Estévez, J. Moreno Sierra, Sanidad y Ediciones S.L. 2003; 935-1037.
- (18) Richie JP. Neoplasms of the testis. In: Campbell Urology. 8th ed., Walsh, Retik, Stamey and Vaughan, eds., WB Saunders Co., Philadelphia, 2002; 3147-3219.
- (19) Domínguez Bravo C. et al., Etiología In: Tumores testiculares. Ed. Visto Bueno Equipo Creativo, S.L. 2007, 11-14.
- (20) Lambert SM, Fisch H. Infertilidad y cáncer testicular. Urol Clin N Am 34 (2007) 269-277.

- (21) Lange PH. Fertility issues in germ cell testicular tumours. In: Testicular Malignance Update. Postgraduate course. AUA 1996.
- (22) Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000; 321:789-92.
- (23) Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005; 174:1819-22.
- (24) Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE, et al. Testicular dysgenesis síndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(1): 77-90.
- (25) Bear CM, Benson MC, Kelalis PP. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935-1974. *Mayo Clin Proc* 1977;52: 3-7.
- (26) Ergunay K, Tezel GG, Dogan Al, Ozen H, Sirin G, Ozbay M, Karabulut E, Ustacelebi S. Testicular persistence of parvovirus B19: evidence for preferential infection of germ cell tumors. *Pathol Res Pract*. 2008 ;204(9):649-53. Epub 2008 Jun 9.
- (27) Diss TC, Pan LX, Du MQ, Penq HZ, Kerr JR. Parvovirus B19 is associated with benign testes as well as testicular germ cell tumours. *Mol Pathol*. 1999 Dec; 52(6): 349-54.
- (28) Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Andersen A, Akre O. No association between human parvovirus B19 and testicular germ cell cancer. *J Gen Virol*. 2002 sep;83(Pt9):2321-4.
- (29) American Cancer Society 2012. <http://www.cancer.org/>
- (30) Boletín Epidemiológico de Castilla- La Mancha, Marzo 2008, Vol. 20, Nº 14, Pag. 74.
- (31) Méndez Gallart R, Ríos Tallón J, Mateu Capó G, Gómez TelladoM, Montero Sánchez M, País Piñero Somoza Argibay E, Vela Nieto D. Microlitiasis testicular.

Significado clínico e implicaciones terapéuticas. *Actas Urol Esp.* 2000. 24 (10): 832-835.

(32) Bach AM, Hann LE, Shi W, Giess CS, Yoo HH, Sheinfeld J, Thaler HT. Is there an increased incidence of contralateral testicular cancer in patients with intratesticular microlithiasis?. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Feb;180(2):497-500.

(33) Rouviere H, Delmás A. *Anatomía Humana.* 2005 Masson S.A.. pag. 597-599.

(34) López Sánchez C, Climent S, García-Martínez V. *Anatomía del aparato génitourinario.* In: J.R.Prous Editores. *Tratado de Urología.* J.F. Jiménez Cruz y L.A. Rioja Sanz. 2006. Barcelona 1993: 36-41.

(35) James D. Brooks. *Anatomía del tracto urinario inferior y de los genitales masculinos.* In: Campbell: *Urología.* Patrick C. Walsh MD. 2008. Eal8ed TBAEMP 22.

(36) Poirier J, Chevreau J. *Cuadernos de Histología Humana.* Librairie Maloine, S.A.-París-6. 2º ed. 1973 Fascículo 5º. Pag 31-60.

(37) Teppo L. Epidemiology of testicular neoplams In: *Pathology of the testis and its adnexa.* Ed Churchill-Livingstone, 1986, pag 1.

(38) Jhon C. Cheville. Clasificación y anatomía patológica de los tumores testiculares de células germinales y del estroma. *Clínicas de Urología de Norteamérica.* Vol 3/1999, pag 629-641.

(39) Algaba F. Tumores del testículo in: *Atlas de patología de los tumores urogenitales.* Barcelona 1991; Pag 251-303.

(40) Friedman N.B., Moore R.A. Tumors of the testis. A report of 922 cases. 1943. *Milit Med.* 99-573.

(41) Dixon F.J., Moore R.A. Tumors of the male sex organs. *Atlas of tumor pathology.* 1952 Fasc 31b y 32.

(42) Mostofi F.K.. Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic and pathologic features. *Cancer.* 1973;1186-201.

- (43) Skakkebaek NE. Possible carcinoma -in-situ of the testis. *Lancet* 1972;2(7776):2516-7.
- (44) Srigley JR, Mackay B, Toth P, Ayala A The ultrastructure and histogenesis of male germ neoplasia with emphasis on seminoma with early carcinomatous features. *Ultrastruct Pathol.* 1988 Jan-Feb;12(1):67-86.
- (45) Ulbright TM. Roth LM. Testicular and paratesticular neoplasms In: Sternberg SS, Ed. *Diagnostic surgical pathology*. New York: Raven Press; 1994. p. 1885- 1974.
- (46) Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwichg A y Laguna MP. Guía clínica sobre el cáncer de testículo de la EAU: actualización de 2011. *Actas Urol. Esp.* 2012; 36: 127-145.
- (47) Gutierrez Tejero F. Revisión histogenética de los tumores germinales testiculares. [Tesis doctoral] Granada: Facultad de Medicina. Universidad de Granada; 2007.
- (48) Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 2002 Jun; 4- 1(6):651-4.
- (49) Nistal N., Gonzalez-Peramato P. Regadera J. Anatomía Patológica de las Neoplasias Testiculares In: "Tratado de Oncología Urológica". 1ª ed., L. Resel Estévez, J. Moreno Sierra, Sanidad y Ediciones S.L. 2003; 977-992.
- (50) Zuckman MH, Williams G, Levin HS. Mitosis counting in seminoma: an exercise of questionable significance. *Hum Pathol* 1988 Mar;19(3):329-35.
- (51) Talerman A. Spermatocytic seminoma: clinicopathological study of 22 cases. *Cancer* 1980 Apr 15;45(8):2169-76.
- (52) Matoska J, Ondrus D, Hornák M. Metastatic spermatocytic seminoma. A case report with light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical findings. *Cancer* 1988 Sep 15;62(6):1197-201.
- (53) Mostofi FK, Sesterhenn IA Pathology of germ cell tumors of testes. *Proq Clin Biol Res.* 1985;203:1-34.

- (54) Miller A, Seljelid R. Histopathologic classification and natural history of malignant testis tumors in Norway, 1959-1963. *Cancer* 28:1054, 1971.
- (55) Vugrin D, Chen A, Feigl P et al: Embryonal carcinoma of the testis. *Cancer* 61:2348, 1988.
- (56) Algaba F, Trias I. Patología de los tumores germinales testiculares en el adulto. En: Germá Lluch JR. Monografías clínicas en Oncología 12. Tumores germinales del testículo. Ediciones Doyma; 1991. Pag 3-16.
- (57) Pierce GB, Bullock WK, Huntington RW. Yolk sac tumor of the testis. *Cancer* 25:644, 1970.
- (58) Nistal M, Paniagua R. Tumores germinales testiculares en patología del cáncer urogenital, p-133 (ed) Algaba F. Ediciones Pulso, Barcelona 1990.
- (59) Jacobsen GK, Histogenetic considerations concerning germ cell tumors. Morphological and immunohistochemical comparative investigation of the human embryo and testicular germ cell tumours. *Virchows Arch* 1986; 408: 509-25.
- (60) Mostofi FK, Spaander P, Griogor K et al: Consensus on pathological classifications of testicular tumours. *Prog Clin Biol Res* 357:267, 1990.
- (61) González -Crussi F. Extragonadal teratomas. *Atlas of tumor Pathology*. 2ª serie, fasc. 18, pag 1. AFIP Washington, 1982.
- (62) Waxman M, Vuletin M, Pertschuk LP, Pleomorphic atypical testicular adenoma arising in stroma testis: Light microscopic, ultrastructural and immunofluorescent studies. *Mt Sinai J Med*. 49:13, 1982.
- (63) Von Hochstetter AR, Hedinger CE. The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and in practice: A critical analysis of two major systems of classification and review of 389 cases. *Virchows Arch (A)* 396-247, 1982.
- (64) Friedman NB; Moore RA: Tumors of the testis: Report of 922 cases. *Mil surgeon* 99-573, 1946)(Mostofi FK: Testicular tumors: Epidemiologic, etiologic and pathologic features. *Cancer* 32:1186, 1973.

- (65) Mostofi FK, Sesterhenn IA: Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog Clin Biol Res* 24:1.1985.
- (66) Almstrup K, Hoei-Hansen CE, Wirkner U et al. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res* 2004; 64:4736.
- (67) Almstrup K, Hoei-Hansen CE, Nielsen JE et al. Genome-wide gene expression profiling of testicular carcinoma in situ progression into overt tumours. *Br J Cancer* 2005; 92:1934.
- (68) Juric D, Sale S, Hromas RA et al. Gene expression profiling differentiates germ cell tumors from other cancers and defines subtype-specific signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:17763.
- (69) Korkola JE, Houldsworth J, Chadalavada RS, et al. Down-regulation of stem cell genes, including those in a 200-kb gene cluster at 12p13.31, is associated with in vivo differentiation of human male germ cell tumors. *Cancer Res* 2006; 66:820.
- (70) Korkola JE, Houldsworth J et al. Molecular events in germ cell tumours: linking chromosome-12 gain, acquisition of pluripotency and response to cisplatin. *BJU Int.* 2009 Nov;104(9 Pt B):1334-8.
- (71) Harrison On line. <http://harrisonmedicina.com/>
- (72) Houldsworth J, Korkola JE, Bosl GJ, et al. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:5512)
- (73) Jimenez L, García del Muro J y Germá JR. Cáncer de testículo in "Oncología Clínica" 3ª ed. M. González Barón; 519-533.
- (74) Kratz CP, Han SS et al. Variants in or near KITLG, BAK1, DMRT1, and TERT-CLPTM1L predispose to familial testicular germ cell tumour. *J Med Genet.* 2011 Jul;48(7):473-6.
- (75) Bay K, Main KM et al. Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nat Rev Urol* 2011 Apr; 8(4):187-96.

- (76) Leiva O. Tumores del testículo. En Urología Vesalio. Editores O. Leiva y Resel, ENE Ediciones, Madrid, 1992;495-519.
- (77) Kennedy Bj. Clinical signs and symptoms. Vogelzang, Scardino, Shipley and Coffey Eds., Williams and Wilkins, Baltimore, USA, 196;921-923.
- (78) Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology 2010. Pg. 390.<http://www.uroweb.org/gls/pdf/spanish/06-%20GUIA%20CLINICA%20SOBRE%20EL%20CANCER%20DE%20TESTICULO.pdf>
- (79)Kay R . Prepuberal testicular tumor registry. Urol Clin North Am 1993; 20(1):1-5.
- (80) Bree Rl, Hoang DT, Scrotal ultrasound. Clin North Am 1996; 34:1 1183-1205.
- (81) Tessler FN, Tublin ME, Rifkin MD, Ultrasound assesment of testicular and paratesticular masses. J Clin Ultrasound 1996; 24:423-436.
- (82) Hricak H, Hamm B, Kim B. Testicular tumors and tumorlike lesions. En Hricak H, Hamm B, Kim B. Imaging of the scrotum. New York. Raven Press, 1995; 49-88.
- (83) Hernández Montero J. El testículo. In Sánchez Pedrosa C, Casanova R, Diagnóstico por imagen. Volumen II. Madrid. McGraw Hill Interamericana, 200:1079-1094.
- (84) White PM, Howard CW, Best J et al. The role of the computer tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumours. Clinical Radiology1997; 52: 124-129.
- (85) Wood A, Robson N, Tung KT et al. Patterms of supradiaphragmatic metastasesin testicular germ cell tumours. Clinic Radiology 1996; 51: 273-276.
- (86) Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro2-desoxyglucosa improve clinical sating of testicular cáncer? Results of a study in 50 patiens. Urology 1999;54: 900-904.

- (87) Stanton GF, Bosl GJ, Vugrin D et al. Treatment of patients with advanced seminoma with cyclophosphamide, bleomycin, actinomycin D, vinblastine and cisplatin (VAB6) Proc Am Soc Clin Oncol.1983;2:1.
- (88) Boyle LE, Samuels ML. Serum LDH activity and isoenzyme patterns in nonseminomatous germinal (NSG) testis tumors. Proc Am Soc Clin Oncol.1997;18:278.
- (89) Javadpour N: Multiple biochemical tumour markers in testicular cáncer. Cancer 1983; 52-887.
- (90) Brazell WE, Whitmore WF Jr, Clinical significance of biological markers: Memorial Hospital experience. Semin Oncol 1979;6:48.
- (91) Javadpour N: The role of biologic tumour markers in testicular cancer.. Cancer 1980b; 45-1775.
- (92) Albers P, et al. Guía clínica sobre el cáncer de testículo de la EAU: actualización de 2011. Actas Urol Esp. 2011. doi:10.1016/j.acuro.2011.06.017.
- (93) Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. Eur Urol. 2008;53:497-513.
- (94) Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editores. TNM classification of malignant tumors. In: UICC International Union Against Cancer. ed. 7 New York, NY: Wiley-Blackwell; 2009. p. 249-54.
- (95) International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997; 15: 594.
- (96) Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna M.P..Guía clínica sobre el cáncer de testículo. European Association of Urology 2010.

- (97) Martin JM, Joon DL, Ng N, et al. Towards individualised radiotherapy for stage I seminoma. *Radiother Oncol* 2005; 76:251-256.
- (98) Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwichg A y Laguna M.P.. Guía clínica sobre el cáncer de testículo de la EAU: actualización de 2011. *Actas Urol. Esp.* 2012; 36: 127-145.
- (99) Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 6:S157. Abstract 572.
- (100) Robinson D, Møller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:529-33.
- (101) Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol.* 2010;21:1296-301.
- (102) Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol.* 2004;45:754---60, discussion 759-60.
- (103) García-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5416-21.
- (104) Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de testículo. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 4. 3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería Sanidad CAM. Ref Type: Serial (Book,Monograph).

- (105) Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera edición. 2003. Washington, Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica. Ref Type: Serial (Book, Monograph).
- (106) The international cancer patient data exchange system : system manual : a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Geneva : International Union Against Cancer; 1982.
- (107) Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Huter RVP, Kennedy BJ, Murph GP, et al. Eds. AJCC Cancer Staging Manual. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- (108) Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie. In: Reamer G. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch fur Studierende and Artze, 14, Berlin: Auflage, 1889.
- (109) Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study. Am.J.Cancer. 1932. 16: 1358-1414.
- (110) Curado MP ON, Ries LAG, Srip lung H, Young J, et al. . Internacional rules for multiple primary cancers. International Classification Diseases - Oncology. 3th ed. Lyon: IARC.WHO.ENCR.; 2004.
- (111) Peller S. Metachronous multiple malignance in 5.876 patients. Am.J. of Hyg. 1941.34:1-11.
- (112) Werthamer S, Jabush M, Schulman J. Multiple primary malignances. JAMA. 1961; 175: 558-562.
- (113) Thoma GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumours, a study of 2.364 necropsies from a cancer research hospital. Am.J.Med.Sci. 1964. 247:427-430.

- (114) Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasm- their incidence and significance- Recent Results in Cancer Research, Srpinger- Verlag. 1966. Berlin, Heidelberg, New York.
- (115) Alvarez Marcos CA, Llorente Pendas JL, Franco Gutierrez V, Hermesen M.A.J.A., Cuesta Alabad MP, Fernandez Espina H, Suarez Nieto C. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. Acta ORL Esp. 2006; 57: 462-466.
- (116) Domínguez Gordillo A. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la comunidad autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Tesis Doctoral. Madrid 2.006. 2008. Ref Type: Generic.
- (117) Romera Garrido P. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
- (118) Cabrera Cabrera J. Epidemiología del cáncer de vejiga en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.
- (119) García Rosado M. Epidemiología del cáncer de mama en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.
- (120) López Figueras A. Epidemiología del cáncer de ovario en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
- (121) Rodriguez Arrevola N. El linfoma no Hodgkiniano en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
- (122) Cancela Rivas G. Cáncer de hígado en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia.

- (123) Fernández Huertas, Raquel. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de cuello de útero en hospitales públicos de la comunidad de Madrid. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
- (124) Matthews DE, Farewell VT. Estadística médica. Segunda ed. Barcelona: Salvat Editores, 1990. 2008. Ref Type: Generic.
- (125) Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481. 2008. Ref Type: Generic.
- (126) Carrasco, JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid: editorial ciencia 3, S.A., 1990. 2008. Ref Type: Generic.
- (127) Mahesh K.B. and Machin D. Survival curves in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York 1995 pág 21-50. 2008. Ref Type: Generic.
- (128) Lee E. Identification of prognostic factors related to survival time. Statistical methods for survival data analysis. New York: Wiley Interscience publication, 1992: 243-280. 2008. Ref Type: Generic.
- (129) Mahesh K.B. and Machin D., Selecting Variables within a Cox Model in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York .p. . 143-159. 2008. Ref Type: Generic.
- (130) Kleinbaum DC., Kupper LL., Muller k. Dummy variables in regression. In applied regression analysis and other multivariable methods. Kent Publishing Co. Boston 1888: 260-96;; Walter SD., Feinstein AR., Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple analysis. Am J Epidemiol 1987; 125:319-23. 2008. Ref Type: Generic.
- (131) Hosmer D., Lemeshow S. Model-Building Strategies and methods for logistic regresión. In Applied logistic regresión John Wiley & Sons New Cork. 2.000 pág84-91. 2008.
- (132) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H et al. EEUROCARE-3 summary: cancersurvival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:v128-v149.

- (133) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Sep;124(9):951-62.
- (134) González Navarro A. El control de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 2003-2008. Ref Type: Generic
- (135) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
- (136) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
- (137) Llanes Gonzáles L., Luján Galan M., Rodríguez García N., García Tello A., Berenguer Sánchez A. Tendencia en la incidencia del cáncer testicular de las células germinales en un área sanitaria española de 300.000 habitantes. (1991-2005) Actas Urol Esp 2008;32 (7):691-95.
- (138) WHO IARC LYON 2003 Pág 211. <http://www.iarc.fr/>
- (139) Levi F, Te VC, Randimbison L, La vecchia C. Trends in testicular cancer incidence in Vaud, Switzerland. Eur j Cancer Prev. 2003;12 (4):347-
- (140) Moller,H. Trends in incidence of testicular cancer and prostate cancer in Denmark. Hum. Reprod 2001.16; (5) 1007-1011.
- (141) Moller,H.; Jorgensen,N.; Forman,D. Trends in incidence of testicular cancer in boys and adolescent men. Int. J Cancer 1995. 61, (6) 761-764..
- (142) Bray,F.; Richiardi,L.; Ekbom,A.; Pukkala,E.; Cuninkova,M.; Moller,H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing

increases in incidence and declines in mortality. Int. J Cancer 2006. 118; (12). 3099-3111.

(143) Weir,H.K.; Marrett,L.D.; Moravan,V. Trends in the incidence of testicular germ cell cancer in Ontario by histologic subgroup, 1964-1996. CMAJ 1999. 160 (2); 201-205.

(144) Armora Mani J., Riera Canales L., Franco Miranda E., Pérez Cespedes M., López Costea Ma., Serallach Mila N., Cardenal F Tumores germinales del testiculo. Causitica y revisión bibliográfica. Act Urol 1990; 14 (5) 319-24.

(145) Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.

(146) Adami,H.O.; Bergstrom,R.; Mohner,M.; Zatonski,W.; Storm,H.; Ekbom,A.; Tretli,S.; Teppo,L.; Ziegler,H.; Rahu,M. Testicular cancer in nine northern European countries. Int. J Cancer. 59 (1); 33-38. 1994.

(147) Santomé Couto L, Tabernero Caturla JM, Villavicencio Mavrich H, Valentí Moreno V. Treatment of stage I germ cell tumors of the testis. Arch Esp Urol. 2000 Jul-Aug; 53(6):474-86.

(148) Cooper DE, L'esperance JO, Christman MS, Auge BK. Testis cancer: a 20-year epidemiological review of the experience at a regional military medical facility. J Urol 2008 Aug;180(2):577-81; discussion 581-2. Epub 2008 Jun 12.

(149) Scheiden,R.; Hein,T.; Wagener,C.; Kieffer,N.; Lamy,S.; Capesius,C. Testicular cancer in Luxembourg: incidence and outcome in relation to the different histopathological types (1980-2004). Bull. Soc. Sci. Med. Grand Duche Luxemb. 4; 521-539. 2008.

(150) Magoha,G.A. Testicular cancer in Nigerians. 72 (9); 554-556.1995.

- (151) Holmes,L.,Jr.; Escalante,C.; Garrison,O.; Foldi,B.X.; Ogungbade,G.O.; Essien,E.J.; Ward,D. Testicular cancer incidence trends in the USA (1975-2004): plateau or shifting racial paradigm?. *Public Healt.* 122 (9) 862-872. 2008.
- (152) Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al.: Cancer of the testis. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1269-90.
- (153) Gerard C. Morton Gillian M. Thomas Testis in Perez and Brady's *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition 2008:1504-22Lippincott Williams & Wilkins.
- (154) Orrason AW, Agnarsson BA, Geirsson G, Helgason HH, Gudbjartsson T. Testicular cancer in Iceland 2000-2009: Incidence and survival. *Laeknabladid* 2011 Mar;97(3):143-8.
- (155) Woodward PJ, Heidenreich A, Looijenga LHJ, et al.: Germ cell tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al.: *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press, 2004, pp 221-49.
- (156) Fernández Gómez JM et al; Urologic treatment of testicular germ cell cancer. *Arch Esp Urol*. 2002 Oct;55(8):927-36.
- (157) Abratt RP, Reddi VB, Sarembock LA. Testicular cancer and cryptorchidism. *Br J Urol*.1992 Dec;70(6):656-9).
- (158) Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, Park YW, Ordonez NG, Ayala AG. Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep*. 1998 Nov-Dec;5(6):1425-9.
- (159) Gudbjartsson T, Magnusson K, Bergthorsson J, Barkardottir RB, Agnarsson BA, Thoroddsen A, Einarsson GV. A population-based analysis of increased incidence and improved survival of testicular cancer patients in Iceland. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(4):292-8.

- (160) Germà-Lluch JR et al.; Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol.* 2002 Dec;42(6):553-62; discussion 562-3.
- (161) Sociedad Española de Oncología (SEOM). www.cancer.gov
- (162) Ugwumba FO, Aghaji AE. Testicular cancer: Management challenges in an African developing country. *S Afr Med J* 2010 Jul 5;100(7):452-5.
- (163) Schmoll HJ et al. European Germ Cell Cancer Consensus Group. European Germ Cell Cancer Consensus Group, Martin-Luther-University, department of Hematology/Oncology, Halle, Germany.
- (164) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 53 (3): 478-96, 2008.
- (165) Haugnes,H.S.; Aass,N.; Fossa,S.D.; Dahl,O.; Klepp,O.; Wist,E.A.; Wilsgaard,T.; Bremnes,R.M. Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors. *J. Cancer Surviv.* 2 (3) 128-137. 2008.
- (166) Wethal,T.; Kjekshus,J.; Roislien,J.; Ueland,T.; Andreassen,A.K.; Wergeland,R.; Aukrust,P.; Fossa,S.D. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J. Cancer Surviv.* 1 (1) 8-16. 2007.
- (167) Dieckmann KP, et al. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient?. *Urology.* 2000 Jan;55(1):102-6.).
- (168) Opot EN, Magoha GA. Testicular cancer at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J.* 2000 Feb;77(2):80-5.
- (169) García Macarrón J. Eoidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Facultadd de Medicina. Universidad Complutense; 2008.

- (170) Moul JW, Paulson DF, Dodge RK, Walther PJ Delay in diagnosis and survival in testicular cancer: impact of effective therapy and changes during 18 years. *J Urol.* 1990 Mar;143(3):520-3.
- (171) Scher H, Bosl G, Geller N, Cirrincione C, Whitmore W, Golbey R. Impact of symptomatic interval on prognosis of patients with stage III testicular cancer. *Urology.* 1983 Jun;21(6):559-61.
- (172) Dieckmann KP, Becker T, Bauer HW, Testicular tumors: presentation and role of diagnostic delay. *Urol Int* 1987; 42:24.
- (173) Nikzas D, Champion AE, Fox M. Germ cell tumours of testis: prognostic factors and results. *Eur Urol.* 1990;18(4):242-7.
- (174) Bosl GJ, Goldman A , Lange PH , Vogelzang NJ , Fraley EE , Levitt SH , Kennedy BJ .Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cáncer. *The Lancet*, Volume 318, Issue 8253, Pages 970 - 973, 31 October 1981).
- (175) Naveen S Vasudev, MRCP, Johnathan K Joffe, MD, FRCP, and Carolyn Cooke, RGN , Fiona Richards, RGN, and William G Jones, FRCR. Delay in the diagnosis of testicular tumours — changes over the past 18 years. Copyright © British Journal of General Practice, 200.
- (176) Chilvers CED, Saunders M, Bliss JM, Nicholls J, Horwich A. Influence of delay in diagnosis on prognosis in testicular teratoma. *Br. J. Cancer* (1989), 59, 126-128.
- (177) Ondrus D, Matoska J, Hornák M. Bilateral germ cell tumors of the testis. *Neoplasma* 1993;40(5):329-32.
- (178) Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Thompson PI, Frampton CM. Bilateral germ cell testicular tumors in New Zealand: experience in Auckland and Christchurch 1978-1994.
- (179) Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, Liedl B, Hartenstein R, Gerl A. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden)[2005, 44(6):529-36.

- (180) Nikzas D, Champion AE, Fox M. Germ cell tumours of testis: prognostic factors and results. *Eur Urol.* 1990; 18(4):242-7.
- (181) Géczi L, Gomez F, Bak M, Bodrogi I. The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment, and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003 May;129(5):309-15. Epub 2003 May 14.
- (182) Coogan CL, Foster RS, Simmons GR, Tognoni PG, Roth BJ, Donohue JP. Bilateral testicular tumors: management and outcome in 21 patients. *Cancer* 1998; 83: 547-552.
- (183) Holzbeierlein JM, Sogani PC, Sheinfeld J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2122-5.
- (184) Kristianslund,S.; Fossa,S.D.; Kjellevoid,K. Bilateral malignant testicular germ cell cancer Br, *J. Urol.* 58 (1); 60-63. 1986.
- (185) Biggs ML, Schwartz SM. Chapter 21; Cancer of the Testis in: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics.* National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
- (186) Agnarsson BA et al.; Testicular germ cell tumours in Iceland: a nationwide clinicopathological study. *APMIS.* 2006 Nov;114(11):779-83.
- (187) Thomas R, Dearnaley D, Nicholls J, Norman A, Sampson S, Horwich A. *Br J Cancer.* 1996 Jul;74(1):59-62. An analysis of surveillance for stage I combined teratoma-seminoma of the testis.
- (188) Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, Motzer RJ, Chaganti RSK. Cancer of the testis in: Devita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of oncology*, 8th Edition. 2008; Chapter 41; 1466-1485.

- (189) Lindeman GJ, Tiver KW. Management of testicular seminoma at Westmead Hospital from 1980 to 87. Source Department of Radiation Oncology, Westmead Hospital, Sydney, New South Wales, Australia. . Aust N Z J Surg. 1991 Mar;61(3):211-6.
- (190) Tomomasa H, Shimizu H, Sato S, Adachi Y, Ashizawa Y, Kamiyama Y, Okano Y, Sato M, Yoshii T, Iizumi T, Umeda T, Yazaki T . Clinical study of testicular germ cell tumors. 2001 Jun;47(6):389-95.).
- (191) Haldipur N, Devaraj S, Shehata A, Lewis AK, Smith MO, Hatton M, Nassef A, Beard JD. Retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumours. Ann R Coll Surg Engl. 2011 May;93(4):301-5.
- (192) Detti B, Livi L, Scoccianti S, Gacci M, Lapini A, Cai T, Meattini I, Mileo AM, Iannalfi A, Bruni A, Biti G. Management of Stage II testicular seminoma over a period of 40 years. Urol Oncol. 2009 Sep-Oct;27(5):534-8. Epub 2008 Oct 10.
- (193) Jones A, Fergus JN, Chapman J, Houghton. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre?. LBJU Int. 1999 Jul;84(1):79-84.
- (194) Wheeler MJ, Manners J, Nolan L, Simmonds PD, Hayes MC, Mead GM. The clinical features and management of testicular germ cell tumours in patients aged 60 years and older. BJU Int 2011 Dec;108(11):1794-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10252.x. Epub 2011 May 31.
- (195) Ondrus,D.; Hornak,M.; Breza,J.; Mat'oska,J.; Schnorrer,M.; Belan,V.; Kausitz,J. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. Int. Urol. Nephrol. 32 (4): 665-667. 2001.
- (196) Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dores GM, Gilbert ES. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. Natl Cancer Inst. 2005 Sep 21;97(18):1354-65.).

- (197) Vírseda Chamorro M, Diz Rodríguez R, Arance Gil I, Sáenz Benito D, Alpuente Román C, Paños Lozano P. Tumores bilaterales de testículo. *Actas Urol Esp* 2007;31(3):250-252.
- (198) Pamentier B, De Bono JS, Brown IL, Nandini M, Kaye SB, Russell JM, Yates AJ, Kirk D. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre. *BJU Int*. 2003 Jul;92(1):43-6.
- (199) Planelles, Gomez J.; Beltran Armada, J.R.; Tarin, Planes M.; Verges, Prosper A.; Rubio, Tortosa, I.; Gil, Salom M. Bilateral testicular cancer: a report of four cases. 31 (10) 1117-1122. 2007.
- (200) Krygier G, Rodrigo Fresco, Graciela Reyes, Adriana Córdoba. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 212-220 Recaída tardía de los tumores germinales no seminomatosos de testículo estadio I.
- (201) Porcaro AB, Antonioli SZ, Schiavone D, Maffei N, Bassetto MA, Curti P. Management of clinical stage I testicular pure seminoma. Report on 42 patients and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2002 Jun;74(2):77-80.
- (202) Porcaro AB, Antonioli SZ, Maffei N, Beltrami P, Bassetto MA, Curti P. *Arch Ital Urol Androl*. 2002 Jun;74(2):81-5. Management of testicular seminoma advanced disease. Report on 14 cases and review of the literature.
- (203) Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Goodman P, Jewett MA. *J Clin Oncol*. 1995 Sep;13(9):2255-62. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance.
- (204) Oliver RT, Edmonds PM, Ong JY, Ostrowski MJ, Jackson AW, Baille-Johnson H, Williams MV, Wiltshire CR, Mott T, Pratt WR, et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Apr 30;29(1):3-8. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Apr 30;29(1):3-8.
- (205) Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A, Barnadas A, Dorca J, Gumà J, Olmos D, Bastús R, Carles J, Almenar D, Sánchez M,

Paz-Ares L, Satrústegui JJ, Mellado B, Balil A, López-Brea M, Sánchez A; Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8717-23. Epub 2005 Oct 31.

(206) Lakomý R, Poprach A, Němecek R, Vyskocil J, Ondrová B, Kocák I, Kocáková I, Rehák Z, Vyzula R.. Adjuvant treatment for stage I of testicular germ cell tumours).*Klin Onkol*. 2009;22(1):22-6.

(207) Osswald,M.; Harlan,L.C.; Penson,D.; Stevens,J.L.; Clegg,L.X. Treatment of a population based sample of men diagnosed with testicular cancer in the United States. *Urol. Oncol*. 27 (6) 604-610. 2009.

(208) Zagars GK, Babaian RJ. The role of radiation in stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 Feb;13(2):163-70.

(209) Hinyokika K. Takemae K, Tajiri S, Suzuki T, Hata S Clinical observation of twelve cases of testicular cancer. 1987 Aug;33(8):1199-206.

(210) Hernes EH, K Harstad. Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992). *Eur Urol*. 1996;30(3):349-57.

(211) Tavolini IM, Zuliani G, Norcen M, Dal Moro F, Abatangelo G, Oliva G. Prevention and early diagnosis of testicular neoplasms. *Arch Ital Urol Androl*. 1999 Feb;71(1):27-30.

(212) Sonneveld DJ, Schraffordt Koops H, Sleijfer DT, Hoekstra HJ. Bilateral testicular germ cell tumours in patients with initial stage I disease: prevalence and prognosis--a single centre's 30 years' experience. *Eur J Cancer*. 1998 Aug;34(9):1363-7.

(213) Scheiber,K.; Ackermann,D.; Studer,U.E. Bilateral testicular germ cell tumors: a report of 20 cases. *J. Urol*. 138 (1); 73-76. 1987.

- (214) Bell,D.; Morash,C.; Dranitsaris,G.; Izawa,J.; Short,T.; Klotz,L.H.; Fleshner,N. Does prolonging the time to testicular cancer surgery impact long-term cancer control: a systematic review of the literature. *Can. J. Urol.* 13 suppl. 3. 30-36. 2006.
- (215) CDCP cáncer day editorial febrero 2.012. <http://www.cdc.gov/>
- (216) Boyle P. Testicular cancer: The challenge for cancer control. *Lancet Oncol* 5:56-61, 2003.
- (217) Osterlind A. Diverging trends in incidence and mostality of testicular cancer in Denmark, 1943-1982. *Br J Cancer* 1986;53:501-505.
- (218) Jeziorski KG, Tyczynski J, Zatonski W. Epidemiological anlysis of testicular malignant neoplsm incidence and mortality in Poland, 1963-1986. *Pol Tyg Lek* 1990; 45:661-664).
- (219) Power DA, Brown RS, Brock CS, et al. Trends in testicular carcinoma in England and Wales, 1971-99. *BJU Int* 2002, 87:361-365).
- (220) Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2011 Aug;60(2):374-9. Epub 2011 May 17.
- (221) Hinyokika Kiyo. Miyamoto H, Miura T, Noguchi S, Shuin T, Kubota Y, Hosaka M. A clinical study of 115 patients with testicular tumor. 1992 Jul;38(7):797-802.
- (222) Albers P, Dommer K, Müller SC. Mortality and recurrence after inadequate therapy. *Urologe A.* 1998 Nov;37(6):625-8.Testicular tumors.
- (223) American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2011. Atlanta: American Cancer Society; 2011
- (224) www.aecc.es. 2011.
- (225) Fossa SD, Cvancarova M, Chen L, Allan AL, Oldenburg J, Peterson DR, Travis LB. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: a population-based study of 27,948 patients. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 10;29(8):963-70. Epub 2011 Feb 7.

- (226) Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer*. 1992 May;65(5):775-8.
- (227) Sundström J, Salminen E, Nurmi M, Toppari J, Pöllänen P, Pelliniemi LJ, Huhtala S, Rajala P, Laato M. *Scand J Urol Nephrol*. 2001 Feb;35(1):21-5. Management of testicular cancer--16 years' experience from southwest Finland.
- (228) Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R. Evolution and controversies in the management of low-stage nonseminomatous germ-cell tumors of the testis. *World J Urol*. 1994; 12(3):113-9.
- (229) Germa,J.R.; Mercedes,A.; Tabernero,J.M.; Palou,J.; Algaba,F.; Villavicencio,H.; Sole,F.J. Mortality in testicular cancer: 10 years' experience at a single centre. *Urol. Int*. 57 (1); 32-37. 1996.
- (230) Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N, Danjoux C, Klotz L, Morton G, Chander S. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 1;61(3):736-40.).
- (231) Daugaard,G.; Petersen,P.M.; Rorth,M. Surveillance in stage I testicular cancer. *APMIS*. 111 (1): 76-83. 2003.
- (232) Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Chow E, Murphy T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, Milosevic M, Jewett MA..Long term outcome and cost in the management of stage I testicular seminoma. *Can J Urol*. 2000 Apr;7(2):967-72; discussion 973.
- (233) Kearsley JH, Tripcony L. Post-orchidectomy radiation therapy for patients with stage I seminoma of the testis. *Australas Radiol*. 1994 Aug;38(3):208-11.
- (234) Muñoz Vélez D., Mus Malleu A., Rebassa Llull M., Ferrutxe Frau J., Gutierrez Sanz-Gadea C., Riera Marí V., De Oleza Simó J., Ozonas Moragues M.. Tumores germinales bilaterales del testículo. Aportación de cinco casos y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp*. 24 (8): 632-639, 2000.

- (235) Ohyama C, Kyan A, Satoh M, Saito S, Nishimura Y, Imai Y, *et al.* Bilateral testicular tumors: a report of nine cases with long-term follow-up. *Int J Urol.* 2002;9(3):173-177.
- (236) Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/faststats>.
- (237) Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, Stierner UK, Ståhl O, Cavallin-Ståhl EK, Klepp OH, Dahl O, Cohn-Cedermark G Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011 Feb 20;29(6):719-25. Epub 2011 Jan 4.
- (238) Chirlaque MD. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Annals of Oncology.* 2010 May;21 Suppl 3:21-29.
- (239) Gondos A, Bray F, Hakulinen T, Brenner H; The eunice survival working group. (Rosso S.) Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. *Ann Oncol* 2009; 20: 564-73. (IF 4.935)
- (240) Francis R. Surveillance for Stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 36: 1952 – 32. 2000.
- (241) Verhoeven et al. Testicular cancer: trends in mortality are well explained by changes in treatment and survival in the southern Netherlands since 1970. *Eur J Cancer.* 2007 Nov;43(17):2553-8. Epub 2007 Oct 18.
- (242) Aareleid,T.; Gondos,A.; Brenner,H.; Pokker,H.; Leppik,K.; Magi,M. Testicular cancer survival in Estonia: improving but still relatively low. *Acta Oncol.* 50 (1); 99-105. 2011.
- (243) Xu,Q, Pearce,M.S, Parker L. Incidence and survival for testicular germ cell tumor in young males: a report from the Northern Region Young Person's Malignant Disease Registry, United Kingdom. *Urol. Oncol.* 25 (1). 32-37. 2007

- (244) Fallon R, Olshan A, Saxman A. Male Genital Tract Cancer ; chapter 13 in: Bleyer A et al.: Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. N° 06-5767. Bethesda, MD 2006.
- (245) Germà JR, García del Muro X, Maroto P, Lianes P, Arranz JA, Gumà J, Aparicio J, Sastre J, Alba E, Terrasa J, Sáenz A, Fernández A. Patrón clínico y resultados terapéuticos obtenidos en el tumor germinal testicular en España a partir de una serie consecutiva de 1.250 pacientes *European Urology* 2002; 42: 553-63.
- (246) Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma *J Clin Oncol* 2004 Feb 15; 22(4):640-7. Epub 2004 Jan 15.
- (247) Kennedy, B.J.; Schmidt, J.D.; Winchester, D.P.; Peace, B.L.; Natarajan, N.; Mettlin, C. National survey of patterns of care for testis cancer. *Cancer*. 60 (8) 1921-1930. 1987.
- (248) Kamba T, Kamoto T, Okubo K, Teramukai S, Kakehi Y, Matsuda T, Ogawa O. Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol* 2010 Dec; 17(12):980-7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02645.x. Epub 2010 Oct 18.
- (249) B. van der Werf-Messing, M.D. Radiotherapeutic treatment of testicular tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* Volumen 1, Issue 3, Pages 235-248, January 1976).
- (251) Scher H, Bosl G, Geller N, Cirrincione C, Whitmore W, Golbey R. Impact of symptomatic interval on prognosis of patients with stage III testicular cancer. *Urology* 1983 Jun; 21(6):559-61.
- (252) Akdas A, Kirkali Z, Remzi D. The role of delay in stage III testicular tumours . *International Urology and Nephrology* 1986; vol. 18 (2). 181-184.
- (253) Cheung, W.Y.; Demers, A.; Hossain, D.; Owen, T.; Ahmed, S.; Czaykowski, P.M. Appropriateness of testicular cancer management: a population-based cohort study. *Can. J. Urol.* 14 (3) 3542-3550. 2007.

- (254) Fossa,S.D.; Chen,J.; Schonfeld,S.J.; McGlynn,K.A.; McMaster,M.L.; Gail,M.H.; Travis,L.B. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. J. Natl. Cancer Inst. 97 (14): 1056-1066. 2005.
- (255) Ataergin S, Ozet A, Arpaci F, Kilic S, Beyzadeoglu M, Komurcu S. Outcome of patients with stage II and III nonseminomatous germ cell tumors: results of a single center. Indian J Cancer. 2007 Jan-Mar;44(1):6-11.
- (256) Camarena-Reynoso HR et al. Análisis de sobrevida en cáncer de testículo en 18 años Rev Mex Urol 2008;68(5):262-267.
- (257) Ariza Villaró PJ, Soel Encalada J, Mata MP, Pacheco Gabhler C, Calderón Ferro F. Importancia del teratoma en los tumores de células germinales no seminomatoso (TCGNS): Análisis clínico y manejo Revista Mexicana de UROLOGIA Vol.65, Núm. 2 Marzo-Abril 2005 106-117.
- (258) Virseda Chamorro M, Diz Rodríguez R, Paños Lozano P, Cabrera Cabrera JA, Arance Gil I, Alpuente Román C. Tumores testiculares. Evaluación de la experiencia durante 25 años en un hospital militar Actas Urol Esp 2005; 29 (5): 457-464.
- (259) Sant,M.; Aareleid,T.; Artioli,M.E.; Berrino,F.; Coebergh,J.W.; Colonna,M.; Forman,D.; Hedelin,G.; Rachtan,J.; Lutz,J.M.; Otter,R.; Raverdy,N.; Plesko,I,I; Primic,M.Z.; Tagliabue,G. Ten-year survival and risk of relapse for testicular cancer: a EURO CARE high resolution study. Eur, J. Cancer. 43 (3) 585-592. 2007
- (260) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 469-73.
- (261) www.seom.org 2.010.